

T S1/5

(K)

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013407223 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2000-579161/200054

XRAM Acc No: C00-172359

**New pyridyl ethyl pyridine derivatives, useful for treating phosphodiesterase IV mediated diseases, e.g. bladder or alimentary smooth muscle spasm, asthma, cystic fibrosis, chronic bronchitis or adult respiratory distress syndrome**

Patent Assignee: MERCK FROSST CANADA & CO (MERI ); MERCK FROSST CANADA INC (MERI )

Inventor: BLOUIN M; CHAURET N; DUBE D; DUCHARME Y; FRENETTE R; FRIESEN R; GIRARD Y; LI C; TRIMBLE L

Number of Countries: 090 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200050402	A1	20000831	WO 2000CA189	A	20000223	200054 B
AU 200027891	A	20000914	AU 200027891	A	20000223	200063
US 6204275	B1	20010320	US 99121530	P	19990225	200118
			US 99160370	P	19991019	
			US 2000513149	A	20000225	
EP 1157007	A1	20011128	EP 2000906104	A	20000223	200201
			WO 2000CA189	A	20000223	
JP 2002537383	W	20021105	JP 2000600985	A	20000223	200304
			WO 2000CA189	A	20000223	
AU 764005	B	20030807	AU 200027891	A	20000223	200362

Priority Applications (No Type Date): US 99160370 P 19991019; US 99121530 P 19990225; US 2000513149 A 20000225

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200050402 A1 E 67 C07D-213/89

Designated States (National): AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ Tz UG ZW

AU 200027891 A Based on patent WO 200050402

US 6204275 B1 C07D-401/02 Provisional application US 99121530

Provisional application US 99160370

EP 1157007 A1 E C07D-213/89 Based on patent WO 200050402

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

JP 2002537383 W 105 C07D-213/89 Based on patent WO 200050402

AU 764005 B C07D-213/89 Previous Publ. patent AU 200027891

Based on patent WO 200050402

Abstract (Basic): WO 200050402 A1

NOVELTY - Pyridyl ethyl pyridine derivatives (I) and their salts, hydrates and stereoisomers are new.

DETAILED DESCRIPTION - Pyridyl ethyl pyridine derivatives of formula (I) and their salts, hydrates and stereoisomers are new.

Ra, Rb=H, 1-6C alkyl or halo 1-6C alkyl;

R1=1-10C alkyl, aryl or heteroaryl (all optionally substituted by 1-6 of 1-4C alkyl, halo, hydroxy, halo-1-4C alkyl, CN, 1-4C alkoxy,

1-4C alkylthio, 1-4C alkyl-SO<sub>2</sub> or H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>);

R<sub>2</sub>=halo, 1-6C alkyl, halo-1-6C alkyl or CN.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for the use of (I) in the manufacture of a medicament for treating or preventing a PDE IV mediated disease or condition in a mammal.

ACTIVITY - Antiasthmatic; antiinflammatory; cytostatic; antipsoriatic; antibacterial; immunosuppressive; antiulcer; vasotropic; antiarthritic; nephrotropic; dermatological; antidiabetic; nootropic; neuroprotective; antiallergic; ophthalmological; antiarteriosclerotic; antirheumatic; antifungal; virucide; osteopathic; cytostatic; immunomodulator; antidepressant.

MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitors. (I) treat diseases by raising the level of cAMP through the inhibition of PDE IV.

A PDE scintillation proximity assay using CHO-K1 cells is described but no results are given. The most potent compounds (I) (not specified) induced a concentration-dependent elevation of cAMP in neutrophils and/or eosinophils at 0.1 nM to 1 M.

USE - For treating PDE IV mediated diseases or conditions, especially bladder or alimentary smooth muscle spasm; asthma, cystic fibrosis, chronic bronchitis or inflammatory adult respiratory distress syndrome; eosinophilic granuloma, psoriasis, or another benign or malignant proliferative skin disease; endotoxic shock, septic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, or reperfusion injury of the myocardium or brain; inflammatory arthritis, chronic glomerulonephritis, atopic dermatitis, urticaria; diabetes, Alzheimer's disease, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, arterial restenosis or atherosclerosis; neurogenic inflammation; rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, transplant rejection or graft versus host disease; bacterial, fungal or viral induced sepsis and septic shock; rheumatoid or osteoarthritis; cancer, tumor growth or metastasis; cachexia; and depression or memory impairment (all claimed).

ADVANTAGE - (I) are potent inhibitors of PDE IV at concentrations that exhibit little or no inhibitory action on other PDE isoenzymes. (I) have good oral activity, and at orally effective doses exhibit little or none of the side effects associated with known PDE IV inhibitors such as rolipram.

(I) were substantially free from adverse effects following repeated overdosage to rats or dogs. E.g. administration of 125 mg/kg/day of (I) to rats for 30 days was not associated with adverse toxicity. The most potent (I) were 20-30 times less active than rolipram in inducing behavioral changes, sedation or emesis in rats, ferrets or dogs.

pp; 67 DwgNo 0/0

Title Terms: NEW; PYRIDYL; ETHYL; PYRIDINE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT; PHOSPHODIESTERASE; IV; MEDIATOR; DISEASE; BLADDER; ALIMENTARY; SMOOTH; MUSCLE; SPASM; ASTHMA; CYST; FIBROSIS; CHRONIC; BRONCHIAL; ADULT; RESPIRATION; DISTRESS; SYNDROME

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-213/89; C07D-401/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61K-031/444; A61P-001/06; A61P-003/10; A61P-007/00; A61P-007/02; A61P-009/10; A61P-011/00; A61P-011/06; A61P-013/10; A61P-013/12; A61P-017/00; A61P-017/06; A61P-019/02; A61P-025/00; A61P-025/24; A61P-025/28; A61P-027/02; A61P-027/14; A61P-029/00; A61P-031/04; A61P-031/10; A61P-031/12; A61P-035/00; A61P-035/04; A61P-037/06; A61P-037/08; A61P-043/00; C07D-213/30; C07D-417/14; C07M-007-00

File Segment: CPI

?

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-537383

(P2002-537383A)

(43) 公表日 平成14年11月5日 (2002.11.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース (参考)
C 0 7 D 213/89		C 0 7 D 213/89	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/444		A 6 1 K 31/444	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/06		A 6 1 P 1/06	4 C 0 8 6
	3/10	3/10	
	7/00	7/00	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 105 頁) 最終頁に続く

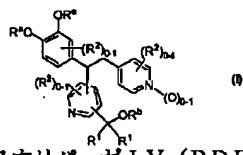
(21) 出願番号	特願2000-600985(P2000-600985)	(71) 出願人	メルク フロスト カナダ アンド カン パニー
(86) (22) 出願日	平成12年2月23日 (2000.2.23)		カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ ユ・3・エル・1、カークランド、トラン ス・カナダ・ハイウェイ・16711
(85) 翻訳文提出日	平成13年8月22日 (2001.8.22)	(72) 発明者	フリースン, リチャード
(86) 国際出願番号	P C T / C A 0 0 / 0 0 1 8 9		カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ ユ・3・エル・1、カークランド、トラン ス・カナダ・ハイウェイ・16711
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 5 0 4 0 2	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外5名)
(87) 国際公開日	平成12年8月31日 (2000.8.31)		
(31) 優先権主張番号	6 0 / 1 2 1 , 5 3 0		
(32) 優先日	平成11年2月25日 (1999.2.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	6 0 / 1 6 0 , 3 7 0		
(32) 優先日	平成11年10月19日 (1999.10.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P D E I V 阻害化合物、組成物および治療方法

(57) 【要約】

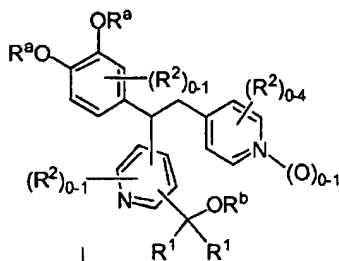
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 I によって表される化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化 1】



〔式中、

各  $R^a$  は独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキルおよびハロ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択されるものを表し；

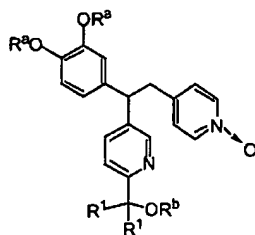
$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択されるものを表し；

各  $R^1$  は独立に、 $C_{1-10}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$  アルキル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、CN、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキル  $SO_2$  および  $H_2NSO_2$  からなる群から選択される 1～6 個のものであり；

存在する場合に各  $R^2$  は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルおよびCNからなる群から選択されるものを表す。]

【請求項 2】 下記式 I a によって表される請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



1a

[式中、変数はいずれも最初に定義した通りである。]

【請求項3】 各R<sup>a</sup>がジフルオロメチルを表し；R<sup>b</sup>がHを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 各R<sup>a</sup>がジフルオロメチルを表し；R<sup>b</sup>がHを表す請求項2に記載の化合物。

【請求項5】 1個のR<sup>1</sup>基がアルキルを表し；他のものがアリールまたは置換アリールを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 1個のR<sup>1</sup>基がアルキルを表し；他のものがアリールまたは置換アリールを表す請求項2に記載の化合物。

【請求項7】 1個のR<sup>1</sup>基がメチルを表し；1個のR<sup>a</sup>がシクロアルコキシを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 1個のR<sup>a</sup>がシクロブチルオキシまたはシクロプロピルオキシを表す請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 1個のR<sup>1</sup>基がメチルを表し；1個のR<sup>a</sup>がシクロアルコキシを表す請求項2に記載の化合物。

【請求項10】 1個のR<sup>a</sup>がシクロブチルオキシまたはシクロプロピルオキシを表す請求項9に記載の化合物。

【請求項11】 単一のジアステレオマー異性体である請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 単一の光学異性体である請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 各R<sup>a</sup>がジフルオロメチルであり；R<sup>b</sup>がHであり；1個のR<sup>1</sup>がメチルであり；1個のR<sup>1</sup>がフェニルであり；N-オキシドが存在する請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 単一の光学異性体である請求項13に記載の化合物、あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。

【請求項15】 以下の(a)から(h)：

(a) (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(bおよびc) 4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイドの光学異性体；

(d) (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ)プロピル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(e) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-イソブチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(f) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-イソブチル)トリフルオロエチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(g) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)ペンチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(h) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(i) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ)トリフルオロエチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(j) (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル]ピリジル}

エチル} ピリジンN-オキサイド；

(k, lおよびm) 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル}  
エチル} ピリジンN-オキサイドの光学異性体；

(n) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル  
] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(o) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) プロピル] ピリジル  
} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(p) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル-2-メチル) プロピ  
ル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(q) (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル]  
-2- [5- (2-ジフェニルカルビノール) ピリジル] エチル} ピリジンN-  
オキサイド；

(r) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (3-フルオロフェニル) ) エ  
チル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(s) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-フルオロフェニル) ) エ  
チル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(t) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-クロロフェニル) ) エチ  
ル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(u~x) 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-  
- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-クロロフェニル) ) エチル] ピリ  
ジル} エチル} ピリジンN-オキサイドの光学異性体；

(y) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ

ル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-メチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(z) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (3-メチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(a a) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-メチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(b b) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-エチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(c c) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-メチルスルホニルフェニル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(d d) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-チアゾリル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(e e) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-チアゾリル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(f f) キラル4- {2- [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(g g) キラル4- {2- [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド塩酸塩; および

(h h) キラル4- {2- [ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド

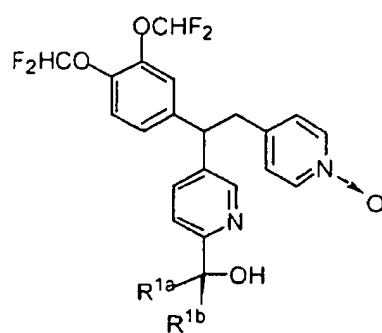


から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】 以下の表による請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩もしくは水和物。

【表 1】

表1



1b

実施例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	i-Bu	CH <sub>3</sub>
6	i-Bu	CF <sub>3</sub>
7	n-Bu	CH <sub>3</sub>
8	c-Hex	CH <sub>3</sub>
9	c-Hex	CF <sub>3</sub>
10	フェニル	CH <sub>3</sub>
11*	フェニル	CH <sub>3</sub>
12*	フェニル	CH <sub>3</sub>
13*	フェニル	CH <sub>3</sub>
14	フェニル	CF <sub>3</sub>
15	フェニル	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	フェニル	i-Pr
17	フェニル	フェニル
18	m-F-フェニル	CH <sub>3</sub>
19	p-F-フェニル	CH <sub>3</sub>

20	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
21*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
22*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
23*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
24*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
25	o-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
26	m-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
27	p-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
28	p-Et-フェニル	CF <sub>3</sub>
29	p-MeSO <sub>2</sub> -フェニル	CH <sub>3</sub>
30	2-チアゾリル	CH <sub>3</sub>
31	2-チアゾリル	CF <sub>3</sub>
35*	p-OH-フェニル	CH <sub>3</sub>

〔表中、Meはメチルであり、Etはエチルであり、c-Hexはシクロヘキシルであり、n-Buはn-ブチルであり、i-Buはイソブチルである。〕

【請求項17】 キラル4-〔2-〔(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-〔5-〔2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル〕ピリジル〕エチル〕ピリジンN-オキサイドから選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項18】 キラル4-〔2-〔(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-〔5-〔2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル〕ピリジル〕エチル〕ピリジンN-オキサイドから選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項19】 医薬的に許容される担体との組合せで請求項1ないし18のいずれかに記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項20】 治療または予防を必要とする哺乳動物患者におけるPDE IV介在疾患もしくは状態の治療または予防方法であって、前記PDE IV介在疾患もしくは状態の治療または予防に有効な量の請求項1に記載の化合物を前記患者に投与する段階を有する方法。

【請求項21】 前記PDE IV介在疾患もしくは状態が、

膀胱または消化管平滑筋の痙攣；  
喘息、嚢胞性線維症、慢性気管支炎または炎症性成人呼吸窮迫症候群；  
好酸球肉芽腫、乾癬または別の良性もしくは悪性の増殖性皮膚疾患；  
内毒素ショック、敗血症ショック、角膜潰瘍、クローン病または心筋もしくは  
脳の再灌流損傷；  
炎症性関節炎、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎または蕁麻疹；  
糖尿病、アルツハイマー病、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結  
膜炎、動脈再狭窄またはアテローム性動脈硬化；  
神経炎症；  
慢性関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、移植拒絶反応または対宿主  
性移植片病；  
細菌、真菌またはウイルス誘発敗血症および敗血症ショック；  
リウマチ様疾患または骨関節炎；  
癌、腫瘍成長または転移；  
悪液質；および  
抑鬱または記憶障害

からなる群から選択される請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】 前記 PDE IV 介在疾患もしくは状態が、喘息、嚢胞性  
線維症、慢性気管支炎または炎症性成人呼吸窮迫症候群である請求項 21 に記載  
の方法。

【請求項 23】 哺乳動物における PDE IV 介在疾患もしくは状態の治  
療または予防用の医薬品製造における請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式  
(I) の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 24】 哺乳動物における PDE IV 介在疾患もしくは状態の治  
療用の、請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または該化合  
物の医薬的に許容される塩。

【請求項 25】 医薬的に許容される担体とともに、許容される PDE I  
V 阻害量の請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または該化  
合物の医薬的に許容される塩を含む PDE IV 阻害薬医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、ホスホジエステラーゼIV (PDE IV) の阻害によってサイクリックアデノシン-3', 5'-リン酸(cAMP) レベルを高めることで疾患の治療を行う化合物および医薬組成物に関する。

【0002】

(背景技術)

多くのホルモンおよび神経伝達物質が3', 5'-サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP) の細胞内レベルを高めることで組織機能を調節する。cAMPの細胞レベルは、合成と分解を制御する機序によって調節される。cAMPの合成はアデニルシクラーゼによって制御され、その酵素はフォスコリンなどの薬剤によって直接活性化されたり、あるいはアデニルシクラーゼと共役している細胞表面受容体への特異的作働薬の結合によって間接的に活性化される。cAMPの分解は、グアノシン3', 5'-サイクリック1リン酸(cGMP) の分解も制御するホスホジエステラーゼ(PDE) アイソザイムファミリーによって制御される。そのファミリーの少なくとも7種類が報告されており(PDE I~VII)、その分布は組織によって変動する。それは、PDEアイソザイムの特異的阻害薬によって各種組織でcAMPを差別的に上昇させることができると考えられることを示唆している[PDEの分布、構造、機能および調節については、Beavo & Reifsnnyder (1990) TIPS, 11: 150-155, Nicholson et al., (1991) TIPS, 12: 19-27およびTorphy and Undem (1991) Thorax, 46: 512-523参照]。

【0003】

PDEアイソタイプ選択的阻害薬が利用できるようになって、各種細胞種におけるPDE類の役割を調べることが可能となった。詳細には、PDE IVが多くの炎症細胞、例えば好塩基球(Peachell P. T. et al., (1992) J. Immunol., 148: 2503-2510) および好酸球(Dent G. et al., (1991) Br. J. Pharmacol., 103: 1339-1346) におけるcAMPの分解を制御すること、ならびにこのアイソタイプの阻害が細胞活性化の阻害を伴うことが確認されている。さらに、気道

平滑筋における c AMP の上昇は鎮攣効果を有する。結果的に、PDE I V 阻害薬は現在、抗炎症効果と気管支拡張効果の両方が得られることで、特に喘息の予防および治療のための抗炎症薬候補剤として開発が進められている。

#### 【0004】

PDE 研究への分子クローニングの応用から、各アイソタイプについて、1 以上のアイソフォームがある可能性のあることが明らかになっている。PDE I V は今日までのところ、4 種類のアイソフォーム (A、B、C および D) で存在し、それらはそれぞれ、齧歯類 (Swinnen J. V. et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 5325-5329) およびヒト (Bolger G. et al., (1993) Mol. Cell Biol., 13: 6558-6571) の両方で別個の遺伝子によってコードされることが明らかになっている。

#### 【0005】

複数の PDE I V が存在することから、個々のアイソフォームについて選択的な阻害薬が得られ、従ってそのような阻害薬の作用の特異性が高められると予想することができる。それは、異なる PDE I V アイソフォームが機能的に異なるものと仮定している。それを裏付ける間接的な証拠は、各種組織でのこれらのアイソフォームの選択的分布 (Swinner et al., 1989; Bolger et al., 1993; O bernolte R. et al., (1993) Gene, 129: 239-247, ibid) および各種種類のアイソフォーム間での高レベルの配列保存から来るものである。

#### 【0006】

現在までのところ、ヒト PDE I V A、B および D に関しての全長 c DNA (Bolger et al., 1993 ibid; O bernolte et al., 1993 ibid; McLaughlin M. et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 3604-3608; Swinnen J. V. et al., (1991) J. Biol. Chem., 266: 18370-18377) が報告されており、適切な宿主細胞中で c DNA を発現させることで、機能性組換え酵素を製造することが可能である。これらの c DNA は、従来のハイブリダイゼーション法によって単離されている。しかしながら、このアプローチを用いて、ヒトおよびラットの PDE I V C の両方について部分 c DNA しか得られていない (Bolger et al., ibid. 1993 および Swinnen et al., ibid. 1989 および国際特許出願 WO 91 /

16457)。

【0007】

喘息などの炎症疾患治療のためのPDE IV阻害薬の設計ではこれまでのところ、限られた効果しか得られていない。これまで合成されているPDE IV阻害薬の多くが効力が欠けていたか、ないしは複数種類のPDEアイソザイムを非選択的な形で阻害するものであった。比較的強力かつPDE IVについて選択的なPDE IV阻害薬は、催吐性でもあると報告されている。実際この副作用は非常に一般的であることから、専門家は、PDE IV阻害薬投与時に生じる嘔吐はメカニズムに基づくものである可能性があるという考えを表明している。

【0008】

本明細書に記載の化合物は、他のPDEイソ酵素に対してはほとんどまたは全く阻害効果を示さない濃度でPDE IVの強力な阻害薬である。この化合物は、ヒト組換えPDE IV酵素を阻害し、さらには単離白血球においてcAMPを増加させる。ある種の化合物は、カラギーナン、血小板活性化因子(PAF)、インターロイキン-5(IL-5)または抗原投与によって誘発される肺での炎症を予防する。この化合物はまた、肺炎症で認められる気道平滑筋の反応高進をも抑制するものである。有利には本発明による化合物は、良好な経口活性を有し、経口的に有効な用量で、ロリプラムなどの公知のPDE IV阻害薬に伴う副作用はほとんどまたは全くない。従って本発明の化合物は、医学の分野で、特に喘息および他の炎症状態の予防および治療において有用である。

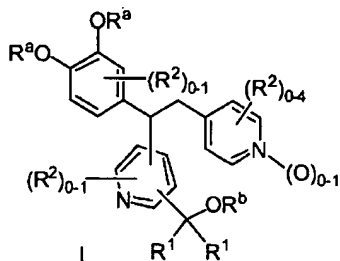
【0009】

(発明の開示)

下記式Iによって表される化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【0010】

【化3】



式中、

各  $R^a$  は独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキルおよびハロ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択されるものを表し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択されるものを表し；

各  $R^1$  は独立に、 $C_{1-10}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$  アルキル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、CN、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキル-SO<sub>2</sub>-およびH<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-からなる群から選択される1～6個のものであり；

存在する場合に各  $R^2$  は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルおよびCNからなる群から選択されるものを表す。

#### 【0011】

(発明を実施するための最良の形態)

本明細書で使用の用語は、別段の断りがない限り以下の意味を有する。

#### 【0012】

ヘテロアリールは、ビリジルおよびチアゾリルからなる群から選択されるものである。

#### 【0013】

ハロゲンとは、F、Cl、BrおよびIを含む。

#### 【0014】

アルキルおよびアルコキシのアルキル部分には、指定炭素原子数の直鎖、分岐



および環状構造が含まれる。そこでC<sub>1-6</sub>アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1, 1-ジメチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。同様にC<sub>1-6</sub>アルコキシとは、炭素原子数1~6の直鎖、分岐または環状構造のアルコキシ基を含むものである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどがある。同様に、C<sub>1-6</sub>アルキルチオとは、炭素原子数1~6の直鎖、分岐または環状構造のアルキルチオ基を含むものである。アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、シクロヘブチルチオなどがある。例を挙げると、プロピルチオ基は-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を指す。

#### 【0015】

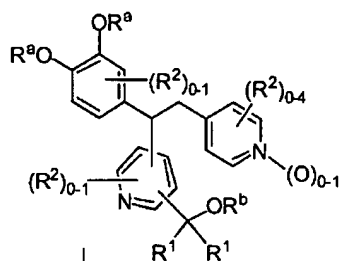
ハロC<sub>1-6</sub>アルキルとは、1以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換わっていて、全水素原子が完全に置換されるまでの置換、例えば-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>などであることができる。

#### 【0016】

本発明は、PDE IVの阻害によって疾患を治療する上で有用な式Iの化合物または該化合物の医薬的に許容される塩を含むものである。

#### 【0017】

#### 【化4】



式中、

各R<sup>a</sup>は独立に、H、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択されるものを表し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択されるものを表し；

各  $R^1$  は独立に、 $C_{1-10}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$  アルキル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、CN、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキル- $SO_2$ -および  $H_2NSO_2$ -からなる群から選択される 1~6 個のものであり；

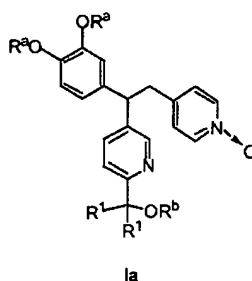
存在する場合に各  $R^2$  は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルおよび CN からなる群から選択されるものを表す。

【0018】

本発明の化合物の 1 小群は下記式 I a によって表される。

【0019】

【化5】



この小群内では、変数はいずれも最初に定義した通りである。

【0020】

特に興味深い化合物の別の小群は、各  $R^a$  がジフルオロメチルを表し、 $R^b$  が H を表す式 I または I a によって表される。この小群内では、変数はいずれも最初に定義した通りである。

【0021】

特に興味深い化合物のさらに別の小群は、1 個の  $R^1$  基がアルキルを表し、他がアリールまたは置換アリールを表す式 I または I a によって表される。この小群内では、変数はいずれも最初に定義した通りである。

【0022】

特に興味深い化合物のさらに別の小群は、1個の $R^a$ 基がシクロアルキルを表し、各 $R^1$ がメチルを表す式IまたはIaによって表される。

【0023】

$R^a$ の好ましいものとしては、i)  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ および $CF_3$ から選択されるハロ $C_{1-6}$ アルキル基、最も好ましくは $CHF_2$ ；およびii) シクロアルコキシ、より好ましくはシクロブチルオキシおよびシクロプロピルオキシである。

【0024】

$R^b$ の好ましいものはHである。

【0025】

$R^1$ の好ましいものは、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよびヘテロアリールである。好ましいアルキル基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよびシクロヘキシルなどがある。好ましい置換アルキル基には、 $CF_3$ などのハロアルキルなどがある。好ましいアリールおよび置換アリール基にはそれぞれ、フェニルならびにハロゲン（例：ClまたはF）、アルキル（例：メチルおよびエチル）およびアルキルスルホニル（例： $MeSO_2-$ ）で置換されたフェニルなどがある。好ましいヘテロアリール基はチアゾリルである。

【0026】

式Iの好ましい化合物は、ピリジル-N-オキサイドの形である。

【0027】

本発明の化合物の代表例としては、

(a) (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジン-N-オキサイド；

(bおよびc) 4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジン-N-オキサイドの光学異性体；

(d) (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-エチル-1-ヒドロキシ) プロピル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(e) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-イソブチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(f) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-イソブチル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(g) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) ペンチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(h) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(i) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(j) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(k, lおよびm) 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイドの光学異性体;

(n) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(o) (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) プロピル] ピリジル

} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(p) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1-フェニル-2-メチル) プロピ  
ル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(q) (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル]  
- 2 - [ 5 - ( 2-ジフェニルカルビノール) ピリジル] エチル} ピリジンN-  
オキサイド;

(r) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 3-フルオロフェニル) ) エ  
チル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(s) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 4-フルオロフェニル) ) エ  
チル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(t) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 4-クロロフェニル) ) エチ  
ル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(u ~ x) 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2  
- { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 4-クロロフェニル) ) エチル] ピリ  
ジル} エチル} ピリジンN-オキサイドの光学異性体;

(y) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 2-メチルフェニル) ) トリ  
フルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(z) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ  
ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 3-メチルフェニル) ) トリ  
フルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(a a) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェ  
ニル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1-ヒドロキシ-1- ( 4-メチルフェニル) ) ト  
リフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

(b b) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェ

ニル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - エチルフェニル ) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

( c c ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

( d d ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - チアゾリル ) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

( e e ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - チアゾリル ) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド;

( f f ) キラル4 - { 2 - [ ( 3 - シクロプロピルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド; および

( g g ) キラル4 - { 2 - [ ( 3 - シクロプロピルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイドなどがある。

#### 【0028】

別の実施態様において本発明は、医薬的に許容される担体との組み合わせで式Iの化合物を含む医薬組成物を含むものである。

#### 【0029】

この実施態様内において本発明は、PDE IVを阻害することでcAMP上昇を生じることによって効果のある疾患または状態の治療または予防用の医薬組成物であって、医薬的に許容される担体および無毒性で治療上有効な量の上記の式Iの化合物を含む組成物を包含する。

#### 【0030】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を含むものであり、さらには医薬的に許容される担体および適宜に他の治療成分をも含むものである。

#### 【0031】

「医薬的に許容される塩」という用語は、無機塩基および有機塩基などの医薬的に許容される無毒性塩基から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などがある。特に好ましいものとしては、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N、N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等がある。

#### 【0032】

本明細書に記載の化合物は1以上の不斉中心を有することから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる。本発明は、そのような可能な全てのジアステレオマーならびにそれらのラセミ体および分割体、エナンチオマー的に純粋な形ならびにそれらの医薬的に許容される塩を含むものである。

#### 【0033】

以下に説明する治療方法の議論において、式Iの化合物に言及する場合、それは医薬的に許容される塩も含むものであることは明らかであろう。

#### 【0034】

本発明による化合物は、選択的かつ強力なPDE IV阻害薬である。これら化合物はこのような形で作用する能力は、以下の実施例に記載の試験によって確認することができる。

【0035】

そこで本発明による化合物は、望ましくない炎症応答または筋肉痙攣（例：膀胱または消化管平滑筋の痙攣）があつて、cAMPレベル上昇が炎症を予防もしくは緩和し、筋肉を弛緩させると予想することができるヒト疾患の予防および治療において特に有用である。

【0036】

本発明の化合物を用いることができる特定の用途には、喘息、特に喘息関連の肺炎症、嚢胞性線維症あるいは炎症性気道疾患の治療においては慢性気管支炎、好酸球肉芽腫、乾癬および他の良性・悪性の増殖性皮膚疾患、内毒素ショック、敗血症ショック、角膜潰瘍、クローン病、心筋および脳の再灌流損傷、炎症性関節炎、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、成人呼吸窮迫症候群、糖尿病、尿崩症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、動脈再狭窄およびアテローム性動脈硬化の予防および治療などがある。

【0037】

本発明の化合物はさらに、感覚ニューロンにおけるcAMP上昇による神経炎症をも抑制する。従つてその化合物は、刺激および疼痛に関連する炎症疾患において鎮痛性、鎮咳性および抗痛覚過敏性である。

【0038】

本発明の化合物はまた、リンパ球におけるcAMPを上昇させることで、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、移植拒絶反応および対宿主性移植片病などの免疫に基づく疾患において望ましくないリンパ球活性化を抑制する。

【0039】

本発明の化合物はまた、胃酸分泌を低下させることから、胃酸の過剰分泌に関連する状態の治療に用いることができる。

【0040】

本発明の化合物は、免疫刺激または感染刺激に反応した炎症細胞によるサイトカイン合成を抑制する。従つてその化合物は、腫瘍壊死因子（TNF）などのサイトカイン類が重要な介在物質である細菌、真菌またはウィルス誘発の敗血症および敗血症ショックの治療において有用である。本発明の化合物はさらに、サイ



トカイン類による炎症および発熱を抑制することから、リウマチ様疾患または骨関節炎などの疾患で起こる炎症およびサイトカイン介在の慢性組織変性の治療において有用である。

【0041】

細菌、真菌またはウイルス感染あるいは癌などの疾患におけるTNFなどのサイトカイン類の過剰産生によって悪液質および筋肉消耗を生じる。本発明の化合物は、それらの症状を緩和することで、生活の質を高める。

【0042】

本発明の化合物はまた、脳の一定の領域においてcAMPを上昇させることで、抑鬱および記憶障害を防止する。

【0043】

本発明の化合物は、ある種の腫瘍細胞における細胞増殖を抑制することから、腫瘍成長および正常組織の侵襲を予防するのに用いることができる。

【0044】

疾患の防止、予防または治療においては、本発明の化合物をそのような防止、予防または治療を必要とする哺乳動物患者に対して、疾患の防止、予防または治療に有効な量で投与することができる。マウス、ラット、ウマ、畜羊、イヌ、ネコなどの温血動物の治療以外に、本発明の化合物はヒトの治療において有効である。

【0045】

式Iの化合物は、本明細書に記載の医薬組成物の形で経口投与、局所投与、非経口投与、吸入噴霧または直腸投与することができる。

【0046】

本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、静脈、筋肉または大槽内注射あるいは注入法を含む。

【0047】

上記有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性粉剤もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤などの経口使用に好適な製剤とすること

ができる。経口用組成物は、医薬組成物製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って調製することができ、そのような組成物には、甘味剤、芳香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目が良く、風味の良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性で医薬的に許容される賦形剤との混合で、上記有効成分を含有する。その賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えばコーンスターチもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチンもしくはアカシアなどの結合剤；ならびに例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠剤は未コーティングとすることができるか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供させることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を用いることができる。該材料は米国特許4256108号、同4166452号および同4265874号に記載の方法によってコーティングして、徐放用の浸透性治療錠剤を形成することもできる。

#### 【0048】

経口用製剤は、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と前記成分を混合した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは水または例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などのオイル媒体と上記有効成分とを混合した軟ゼラチンカプセルとしても提供することができる。

#### 【0049】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合で活性材料を含有する。そのような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcantガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤であり；分散剤もしくは湿展剤は、例えばレシチンなどの天然ホスファチド、または

例えばステアリン酸ポリオキシエチレンなどの脂肪酸とアルキレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなどの長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキサイドとの縮合生成物、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物などがあり得る。水系懸濁液は、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピルなどの1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上の芳香剤、ならびにショ糖、サッカリンもしくはアスパルテームなどの1以上の甘味剤を含有することもできる。

#### 【0050】

油性懸濁液は、有効成分を、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油、あるいは液体パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることで製剤することができる。油性懸濁液には、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記の甘味剤および芳香剤を加えて、風味の良い経口製剤を提供することもできる。このような組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

#### 【0051】

水の添加による水系懸濁液の調製に好適な分散性粉剤および顆粒は、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および1以上の保存剤との混合で有効成分を提供するものである。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、既に上述したものがある。例えば甘味剤、芳香剤および着色剤などの別の賦形剤も存在させることができる。

#### 【0052】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の剤型とすることもできる。その油相は、例えばオリーブ油もしくは落花生油などの植物油または例えば液体パラフィンなどの鉱物油あるいはこれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤としては、例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド、ならびに例えばモノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルも

しくは部分エステル、ならびに例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物があり得る。乳濁液はさらに、甘味剤および芳香剤を含有することもできる。

【0053】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤および芳香剤ならびに着色剤を含有させることもできる。該医薬組成物は、無菌の注射用水性もしくは油性懸濁液の形態とすることができる。この懸濁液は、上述した好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。該無菌注射製剤は、例えば1, 3-ブタンジオールなどの無毒性で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中での無菌注射溶液もしくは懸濁液とすることもできる。使用可能な許容される媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液などがある。さらに従来のように、溶媒もしくは懸濁媒体として、無菌の固定油を用いる。それに関しては、合成モノもしくはジグリセリド等のいかなる固定油商品も使用可能である。さらに、注射剤の製剤には、オレイン酸などの脂肪酸が用いられる。

【0054】

式Iの化合物は、該薬剤の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。そのような組成物は、常温で固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して上記薬剤を放出する好適な非刺激性の賦形剤と該薬剤とを混和することで調製することができる。そのような材料の例には、カカオバターおよびポリエチレングリコール類などがある。

【0055】

局所投与用には、式Iの化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液などを用いる（その投与法に関して、局所投与は含嗽液およびうがい剤を含むものとする）。

【0056】

上記の状態の治療には、約0.01mg/kg～約140mg/kg/日、あ

るいは別表現として患者当たり約0.5mg～約7g/日程度の投与レベルが有用である。例えば炎症は、当該化合物を約0.01～50mg/kg/日、あるいは別表現として、患者当たり約0.5mg～約3.5g/日にて投与することで、効果的に治療することができる。

#### 【0057】

担体材料と組み合わせて単一製剤を得ることができる有効成分の量は、治療対象宿主および特定の投与形態に応じて変わるものである。例えばヒトへの経口投与用製剤には、適切かつ妥当な量の担体材料（組成物総量の約5～約95%の範囲で変動し得る）と配合して活性薬剤約0.5mg～約5gを含有させることができる。単位製剤は通常、有効成分を約1mgという低量から約1500mgという高量、代表的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mgまたは1000mg含有する。

#### 【0058】

しかしながら、特定患者についての具体的な用量レベルは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および治療対象の特定疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかであろう。

#### 【0059】

##### 合成方法

本発明の式Iの化合物は、図式I～IVに示した合成経路に従い、さらには本明細書に記載の方法に従って製造することができる。VIまたはXVIなどの立体異性（stereogenic）中心を有する化合物または式Iの化合物の分割は、キラルカラムを用いるHPLCあるいはキラル酸もしくは塩基と化合物の反応によって得られる塩の形成および結晶化などのいくつかの方法のいずれかによって行うことができる。以下の図式にはR<sup>2</sup>が存在するように示してあるが、そのR<sup>2</sup>基は図式1に示した原料を変えることで容易に非存在とすることができる。

#### 【0060】

##### 図式1

式Iの化合物は、適切に置換されたベンズアルデヒドIIから図式1に示した

方法によって製造することができる。エーテル、THFまたはトルエンなどの好適な溶媒中でのジプロモピリジンの位置選択的金属化によって製造される金属化ジプロモピリジンをI Iに加えることで、2級アルコールI I Iを得る。I I Iの相当する塩化物I Vへの変換は、塩化メチレンなどの有機溶媒中での塩化チオニルなどの適切な塩素化試薬との反応によって行う。リチウムもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの適切な塩基による4-ピリジル酢酸アルキルの脱プロトン化から誘導されるアニオンのTHFまたはHMPAなどの適切な有機溶媒中での塩化物I Vによるアルキル化によってエステルVが得られる。最初にメタノール、エタノールおよびTHFなどのプロトン性および非プロトン性有機溶媒混合液中での水酸化ナトリウムなどの水酸化物水溶液存在下で加熱し、次に塩酸などの無機酸で酸性とすることで、エステルVを脱炭酸することによってビスピリジンV Iが得られる。ジオキサンまたはTHFなどの適切な有機溶媒中、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム・ジクロライドまたはジプロマインドなどの触媒量のパラジウム錯体存在下に、ビニルトリブチルスタンナンなどの金属化エチレンと臭化物V Iとを反応させることで、ピリジンV I I Iが得られる。二重結合のオゾン化とそれに続くジメチルスルフィドなどの適切な還元剤による中間体オゾニドの還元によってアルデヒドV I I I Iが得られる。エーテル、THFまたは塩化メチレンなどの適切な有機溶媒中、V I I I Iにグリニャール試薬などの有機金属試薬を加えることで、2級アルコールI Xが得られ、それを二酸化マンガンまたはオキサリルクロライド/ジメチルスルホキシド/トリエチルアミン(スウェルン試薬)などの酸化剤との反応によって酸化することで、ケトンXを得ることができる。エーテル、THFまたは塩化メチレンなどの適切な有機溶媒中、Xにグリニャール試薬または有機リチウム試薬などの第2の有機金属試薬を加えることで3級アルコールX I(式Iのピリジン)が得られる。m-CPPBAまたはMMP Pなどの酸化剤とX Iとの反応によって、本発明の式IのN-オキシドが得られる。

【0061】

#### 図式2

別法として、式Iの化合物を図式2に示した経路を用いて製造することができ

る。ピリジルケトンXをm-CPBAまたはMMPPなどの酸化剤と反応させることで酸化して、N-オキサイドX I Iを得ることができる。エーテル、THFまたは塩化メチレンなどの適切な有機溶媒中、X I Iにグリニャール試薬または有機リチウム試薬などの有機金属試薬を加えることで、本発明の式 I の化合物が得られる。

【0062】

#### 図式3

別法として、図式3に示した経路を用いて、構造Xのケトンを製造することができる。酢酸パラジウム/dppfなどのパラジウム触媒およびメタノールなどのアルコールの存在下に、DMFなどの適切な有機溶媒中での一酸化炭素と反応させることでプロモピリジンV Iをカルボニル化することで、ピリジルエステルX I I Iが得られる。エステルX I I IのワインレブアミドX I Vへの変換は、低温でTHFのような適切な有機溶媒中、リチウムもしくはマグネシウムメトキシメチルアミンなどの金属化メトキシメチルアミンとの反応によって行う。エーテルまたはTHFなどの適切な有機溶媒中、X I Vにグリニャール試薬または有機リチウム試薬などの有機金属試薬を加えることで、ケトンXが得られる。

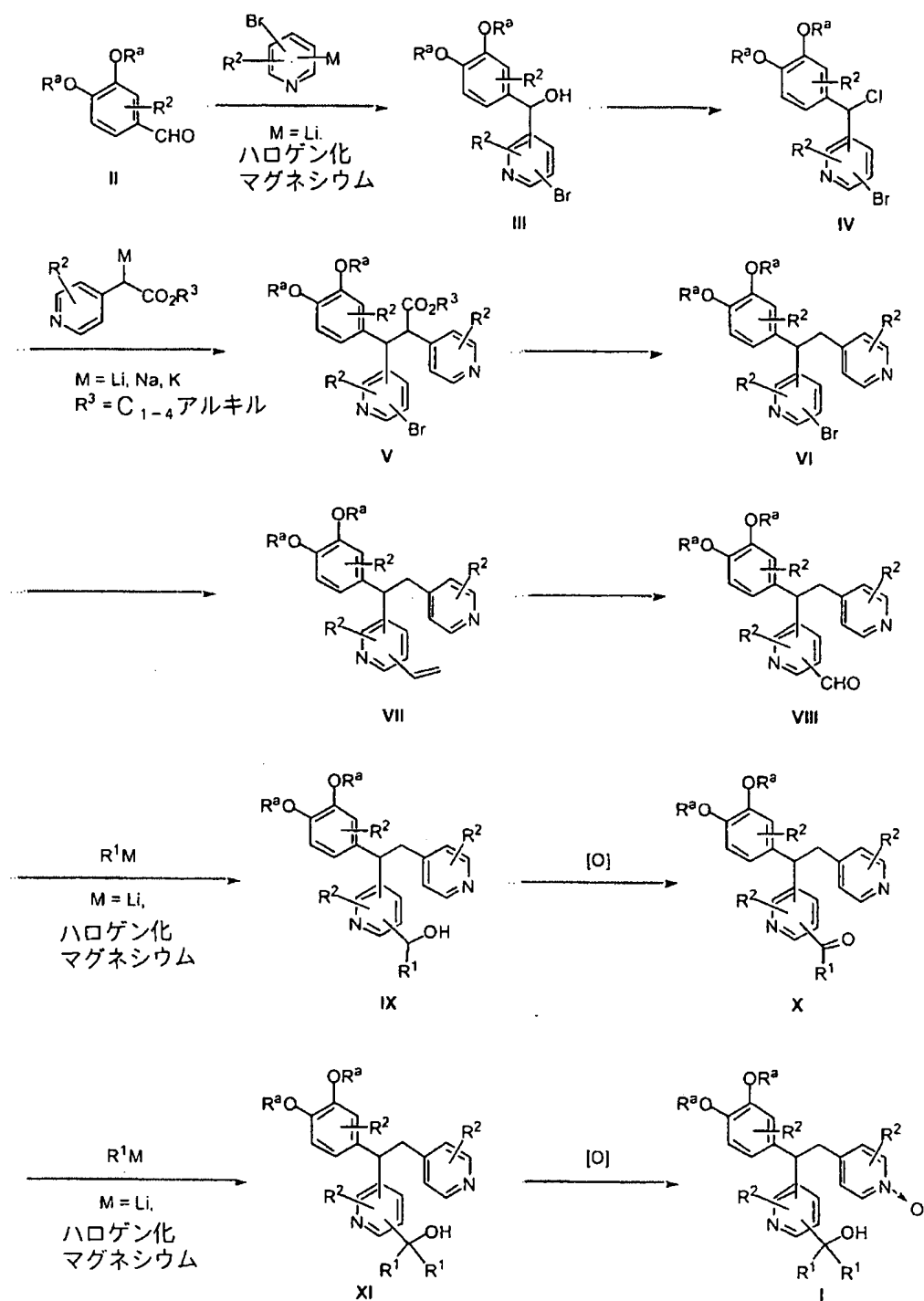
【0063】

#### 図式4

R<sup>1</sup>が同一の置換基である式 I の化合物は、図式4に示した経路を用いて製造することができる。エーテル、THFまたは塩化メチレンなどの適切な有機溶媒中、X I I Iにグリニャール試薬または有機リチウム試薬などの過剰量の有機金属試薬を加えることで、3級アルコールX V（式 I のピリジン）が得られる。X Vをm-CPBAまたはMMPPなどの酸化剤と反応させることで、本発明の式 I のN-オキサイドが得られる。別法として、エステルX I I Iをm-CPBAまたはMMPPなどの酸化剤と反応させることで、N-オキサイドX V Iが得られる。エーテル、THFまたは塩化メチレンなどの適切な有機溶媒中、X I I Iにグリニャール試薬または有機リチウム試薬などの過剰の有機金属試薬を加えることで、本発明の式 I の化合物が得られる。

【0064】

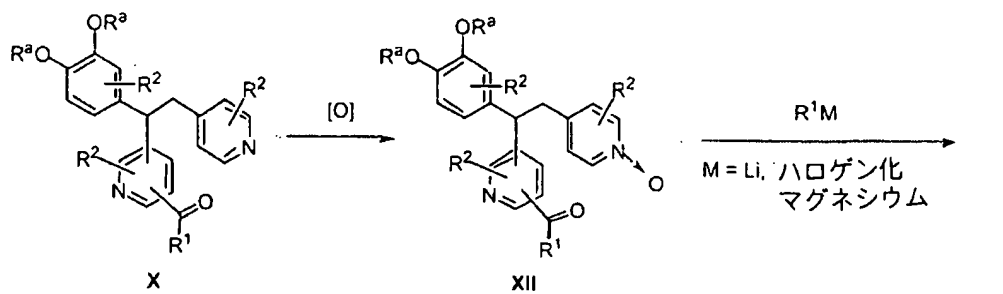
図式 1





【化7】

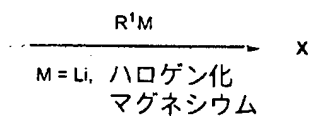
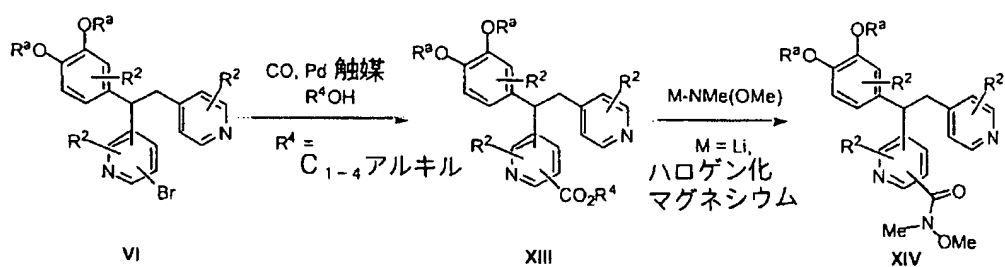
図式2



【0066】

【化8】

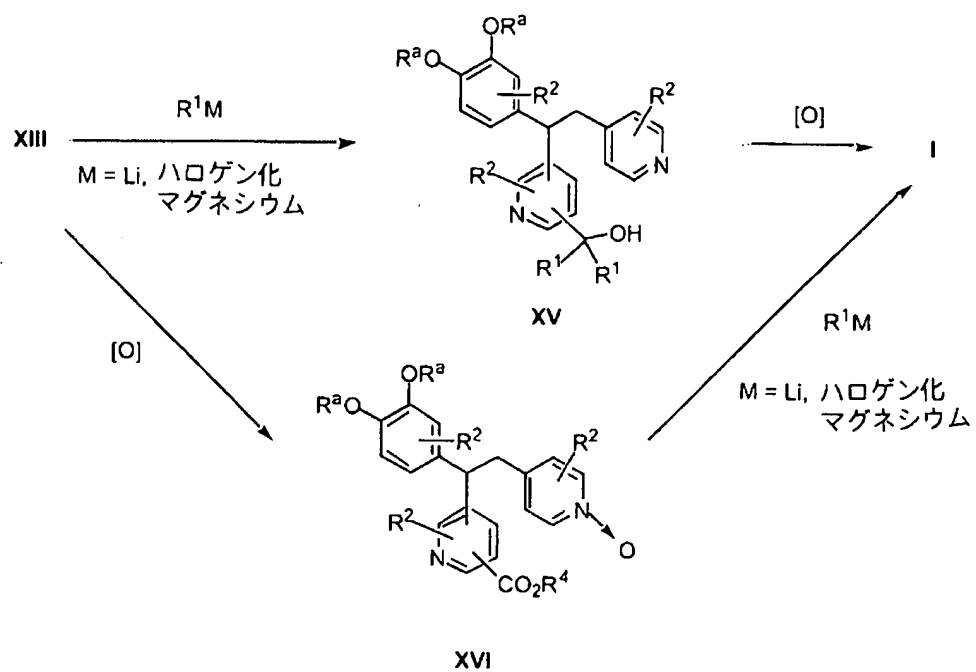
図式3



【0067】

【化9】

図式 4



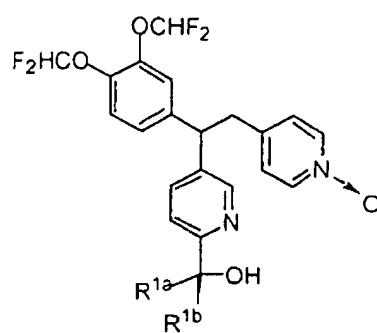
【 0 0 6 8 】

代表的な化合物を表 1 に示す。

【 0 0 6 9 】

【 表 2 】

表 1



1b

実施例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	i-Bu	CH <sub>3</sub>
6	i-Bu	CF <sub>3</sub>
7	n-Bu	CH <sub>3</sub>
8	c-Hex	CH <sub>3</sub>
9	c-Hex	CF <sub>3</sub>
10	フェニル	CH <sub>3</sub>
11*	フェニル	CH <sub>3</sub>
12*	フェニル	CH <sub>3</sub>
13*	フェニル	CH <sub>3</sub>
14	フェニル	CF <sub>3</sub>
15	フェニル	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	フェニル	i-Pr
17	フェニル	フェニル
18	m-F-フェニル	CH <sub>3</sub>
19	p-F-フェニル	CH <sub>3</sub>

20	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
21*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
22*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
23*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
24*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
25	o-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
26	m-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
27	p-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
28	p-Et-フェニル	CF <sub>3</sub>
29	p-MeSO <sub>2</sub> -フェニル	CH <sub>3</sub>
30	2-チアゾリル	CH <sub>3</sub>
31	2-チアゾリル	CF <sub>3</sub>
35*	p-OH-フェニル	CH <sub>3</sub>

注：化合物はいずれも、「\*」によって示していない限りラセミ混合物であり、その印で示してある場合は、分割または部分的に分割された立体異性体である。

#### 【0070】

##### 生理活性測定アッセイ

##### 全細胞 c AMP 含有量の測定

500 g/mL ハイグロマイシンを含む完全培地を含有させて、細胞  $10^6$  個 /  $175 \text{ cm}^2$  の密度で CHO-K1 細胞を平板培養した。フラスコをインキュベータ中、5.0% CO<sub>2</sub> とともに 72 時間にわたって 37℃ に維持した。培地を交換し、細胞を終夜成長させた。細胞を洗浄し、0.5 mM EDTA を含む PBS で平板から溶解させた。150 g × 10 分間で細胞懸濁液を遠心し、細胞を密度  $0.2 \times 10^6$  個 / mL でハンス緩衝塩溶液中に細胞を再懸濁させることによって、細胞 c AMP 含有量を測定した。細胞を室温で 15 分間前インキュベートし、次に 10 M プロスタグランジン I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) および指定の化合物とともにさらに 10 分間インキュベートした。細胞を 0.1% DMSO 中でインキュベートすることによって、基底線 c AMP レベルを測定した。HCl (最終濃度 0.1 N) を加えることでインキュベーションを終了し、細胞について以下に記載の方法に従って c AMP の測定を行った。

#### 【0071】

シンチストリップ (ScintiStrip; 商標) ウェル中室温で18時間にわたって、全細胞反応液または既知のcAMP標準100 Lおよび $^{125}\text{I}$ -cAMP TME 30 pmolとともに再生ウサギ抗スクシニルcAMP血清100 Lをインキュベートすることで(最終容量300 L)、全細胞cAMP含有量の測定を行った。cAMP標準のサンプル不在下に総cpm (Bo)を測定した。次に、反応混合物をウェルから吸引し、個々のウェルについて、1分間にわたり10~999のウィンドウ開放でベックマン (Beckmann) LS6000SC中にてカウンティングを行った。データは、 $\%B/B_o = [(標準またはサンプル\text{ cpm} - \text{非特異的 cpm}) / (B_o\text{ cpm} - \text{非特異的 cpm})] \times 100$ として表した。シンチストリップ (商標) ウェル中、アッセイ緩衝液 (50 nM酢酸塩; pH 5.8) とともに $^{125}\text{I}$ -cAMP TMEのみをインキュベートすることで、非特異的cpmを測定した。測定はいずれも3連で行った。

#### 【0072】

##### ホスホジエステラーゼシンチレーション近接アッセイ

50 mM Tris (pH 7.5); 1 mM EDTA; および200 Mメルカプトエタノールを含む氷冷溶液中、50%パワー設定 (Braunsonic 2000型) で10秒間の超音波処理を行うことで、CHO-K1細胞を溶解した。4℃で100000×gにて90分間超音波処理物を遠心することで、細胞の可溶部分および粒子状部分を得た。各種濃度の阻害剤存在下に、50 mM Tris (pH 7.5); 1 mM  $\text{MgCl}_2$ ; 1 mM EDTA; および100 nM (または指定の)  $^3\text{H}$ -cAMPを含む溶液 (最終容量100 L) 中でPDE活性を測定した。酵素を含む反応混合物を96ウェルのビュー・プレート (View Plates; Packard) で30℃にて10分間インキュベートし、18 mM  $\text{ZnSO}_4$ を含むホスホジエステラーゼ・シンチレーション近接アッセイ (SPA) ビーズ (Amersham) 50 Lを加えることで終了した。ワラック (Wallac) 1450 ベータLSCカウンターで平板をカウンティングすることで、 $^3\text{H}$ -cAMP加水分解の量を測定した。

#### 【0073】

#### 白血球における c AMP の上昇

本発明の化合物の細胞内 c AMP に対する効果を、ヒト好中球またはモルモット好酸球を用いて調べた。ヒト好中球を末梢血から分離し、ジヒドロサイトカラシン B および被験化合物とともに 10 分間インキュベートし、FMLP で刺激した。ヒト血清の腹腔内注射処理しておいた動物の末梢灌注によってモルモット好酸球を採取した。好酸球を末梢滲出液から分離し、イソプレナリンおよび被験化合物とともにインキュベートした。両方の細胞型で、インキュベーション終了後に懸濁液を遠心し、細胞ペレットを緩衝液に再懸濁させ、10 分間沸騰させてから特異的ラジオイムノアッセイ (DuPont) によって c AMP の測定を行った。

#### **【0074】**

実施例による最も強力な化合物は、濃度 0.1 nM から 1 M で好中球および/または好酸球での c AMP の濃度依存的上昇を誘発した。

#### **【0075】**

#### in vivo での抗アレルギー活性

本発明の化合物について、感作モルモットによる抗原の吸入によって誘発される Ig E 介在アレルギー性肺炎症に対する効果を調べた。最初に、水酸化アルミニウムおよび百日咳ワクチンとの併用で抗原を腹腔内投与することで、軽度のシクロホスファミド誘発免疫抑制下に、モルモットを卵白アルブミンに対して感作させた。抗原の追加免疫用量を 2 週間後および 4 週間後ならびに第 6 週に投与し、腹腔内投与抗ヒスタミン剤 (メピラミン) で覆いながら、エーロゾル投与卵白アルブミンを動物に抗原負荷した。さらに 48 時間後、気管支肺胞灌注 (BAL) を行い、BAL 液中の好酸球および他の白血球の数をカウントした。肺も切除して、炎症損傷の組織検査に供した。抗原負荷後 48 時間の間に 3 回以下で実施例の化合物を投与することで (0.001 ~ 10 mg/kg 腹腔内または経口投与)、好酸球増加ならびに他の炎症性白血球蓄積に有意な低下が生じている。実施例の化合物を投与した動物の肺では、それより炎症損傷は軽かった。

#### **【0076】**

#### 有害効果

本発明の化合物には実質的に、ラットやイヌへの繰り返し過剰投与後で有害効

果がない。例えば、30日間にわたって実施例の活性化合物を125mg/kg/日で投与しても有害な毒性は生じない。

#### 【0077】

本発明の最も強力な化合物は、ラット、シロイタチまたはイヌでの行動変化、鎮静または嘔吐誘発において、ロリプラムより20~30倍低い活性を有する。

#### 【0078】

##### SPAに基づくPDA活性アッセイプロトコール

IV型cAMP特異的ホスホジエステラーゼ類によるcAMPのAMPへの加水分解を阻害する化合物を、以下のような96ウェル平板形式でスクリーニングした。

#### 【0079】

30℃の96ウェル平板に、被験化合物(DMSO 2mLに溶かしたもの)、[2, 8-<sup>3</sup>H] アデノシン3', 5'-サイクリックリン酸(cAMP、100nM~50μM)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、50mM Tris、pH7.5を含む基質緩衝液188mLを加えた。ヒト組換えPDE-IV 10mL(量を制御して、30℃で10分以内に約10%の生成物が形成されるようにした)を加えることで反応開始した。10分後、PDE-SPA ビーズ(Amersham)を加えることで反応停止した。得られた生成物AMPをマイクロベータ(Microbeta) 96ウェル平板カウンターで定量した。100%活性を、バックグラウンドを引いて酵素およびDMSO存在下で検出されるシグナルと定義した。それに従って阻害パーセントを計算した。10点滴定からの標準的な4パラメータ/複数結合部位式の非線形回帰適合によってIC<sub>50</sub>値を近似した。

#### 【0080】

##### ヒト全血におけるLPSおよびfMLP誘発TNF-αおよびLTB<sub>4</sub>アッセイ

全血は、PDE IV選択的阻害薬などの抗炎症化合物の生化学的効力に関する試験に適した蛋白および細胞豊富な環境を提供するものである。正常な非刺激ヒト血液は、検出可能なレベルのTNF-α およびLTB<sub>4</sub>を含まない。LPS

によって刺激すると、活性化単核球が8時間までTNF- $\alpha$ を発現・分泌し、血漿レベルは24時間安定に維持される。発表文献から、PDE Ⅴ阻害および/またはアデニリルシクラーゼ活性向上を介した細胞内cAMP増加によるTNF- $\alpha$ 阻害が転写レベルで起こることが明らかになっている。LTB<sub>4</sub>合成も、細胞内cAMPレベルに感受性であり、PDE Ⅴ選択的阻害薬によって完全に阻害することができる。全血の24時間LPS刺激中にはLTB<sub>4</sub>はほとんど産生されないことから、追加のLPS刺激とそれに続くヒト全血のfMLP負荷が、活性化好中球によるLTB<sub>4</sub>合成には必要である。そこで、同じ血液試料を用いて、全血におけるPDE Ⅴ活性の代替マーカーに関する化合物の効力を評価することが可能である。

#### 【0081】

健康ヒト志願者（男性および女性）から静脈穿刺によって、新鮮な血液をヘパリンを入れた試験管に採取した。これら被験者には、見かけ上の炎症状態はなく、採血前の少なくとも4日間にNSAIDの服用はなかった。血液500 $\mu$ Lずつを、媒体（DMSO）2 $\mu$ Lまたは各種濃度の被験化合物2 $\mu$ Lとともに37℃で15分間にわたって前インキュベートした。その後、ブランクとしての媒体10 $\mu$ L（PBS）またはLPS（1 $\mu$ g/mL最終濃度、Sigma Chem, 大腸菌血清型0111:B4からの#L-2630; 0.1重量/体積%BSA（PBS中）で希釈）10 $\mu$ Lを加えた。37℃で24時間インキュベーションした後、追加のPBS 10 $\mu$ L（ブランク）またはLPS（1 $\mu$ g/mL最終濃度）10 $\mu$ Lを血液に加え、37℃で30分間インキュベートした。次に、37℃で15分間にわたり、血液にPBS 10 $\mu$ L（ブランク）またはfMLP（1 $\mu$ M最終濃度、Sigma Chem, #F-3506; 1重量/体積%BSA（PBS中）で希釈）10 $\mu$ Lを負荷した。血液サンプルを4℃にて1500 $\times$ gで10分間遠心して、血漿を得た。血漿50 $\mu$ Lずつを蛋白沈殿のためにメタノール200 $\mu$ Lと混合し、上記のように遠心した。上清について、製造業者の手順に従って、酵素イムノアッセイキット（Cayman Chemicals #520111）を用いてLTB<sub>4</sub>のアッセイを行った。製造業者の手順に従って、ELISAキット（Cistron Biotechnology）を用いて、希釈血漿（PBS中）中でTNF- $\alpha$ のアッセイを行っ



た。

#### 【0082】

以下、実施例によって本発明を説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。以下の実施例において、別段の断りがない限り、以下の通りである。操作はいずれも室温もしくは環境温度、すなわち18～25℃の範囲の温度で行った。溶媒留去は、60℃以下の浴温で、減圧下（600～4000パスカル；4.5～30mmHg）にて、ロータリーエバポレータを用いて行った。反応の経過は薄層クロマトグラフィー（TLC）によって追跡し、反応時間は例示のみを目的として示してある。全ての最終生成物の構造および純度は、TLC、質量スペクトル分析、核磁気共鳴（NMR）スペクトル測定または微量分析データのうちの1以上の方法によって確認したものである。収率は、例示のみを目的として示したものである。NMRデータがある場合、そのデータは、指定の溶媒を用いて300MHz、400MHzまたは500MHzで測定した、内部標準としてのアセトン- $d_6$ に対するppmで与えられる主要な特徴的プロトンについてのデルタ（ $\delta$ ）値の形で示してある。信号の形状に関して使用される従来の略称は、s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、m（多重線）、br（広い）などである。化学記号はその通常の意味を有する。以下の略称も用いた；L（リットル）、mL（ミリリットル）、g（グラム）、mg（ミリグラム）、mol（モル）、mmol（ミリモル）、eq（当量）。

#### 【0083】

以下の略称は、ここに示す意味を有する。

Ac＝アセチル

Bn＝ベンジル

cAMP＝サイクリックアデノシン-3', 5'-リン酸

DBU＝ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DIBAL＝水素化ジイソブチルアルミニウム

DMAP＝4-（ジメチルアミノ）ピリジン

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド

Et<sub>3</sub>N＝トリエチルアミン

GST=グルタチオントランスフェラーゼ  
 LDA=リチウム・ジイソプロピルアミド  
 m-CPBA=メタクロロ過安息香酸  
 MMP=モノペルオキシフタル酸マグネシウム  
 Ms=メタンスルホニル=メシル  
 MsO=メタンスルホネート=メシレート  
 NSAID=非ステロイド系抗炎症薬  
 o-Tol=オルトリル  
 オキソン (登録商標) =  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$   
 PCC=クロクロム酸ピリジニウム  
 PDC=重クロム酸ピリジニウム  
 PDE=ホスホジエステラーゼ  
 Ph=フェニル  
 PMB=パラメトキシベンジル  
 Pye=ピリジンジイル  
 r. t. =室温  
 rac. =ラセミ  
 SAM=アミノスルホニルまたはスルホンアミドまたは  $\text{SO}_2\text{NH}_2$   
 SEM=2-(トリメチルシリル) エトキシメトキシ  
 SPA=シンチレーション近接アッセイ  
 TBAF=テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド  
 Th=2-または3-チエニル  
 TFA=トリフルオロ酢酸  
 TFAA=無水トリフルオロ酢酸  
 THF=テトラヒドロフラン  
 Thi=チオフェンジイル  
 TLC=薄層クロマトグラフィー  
 TMS-CF<sub>3</sub>=トリメチル (トリフルオロメチル) シラン  
 TMS-CN=トリメチルシリルシアニド

T z = 1 H (または 2 H) -テトラゾール-5-イル

C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>=アリル。

【0084】

アルキル基略称

Me=メチル

Et=エチル

n-Pr=ノルマルプロピル

i-Pr=イソプロピル

n-Bu=ノルマルブチル

i-Bu=イソブチル

s-Bu=セカンダリーブチル

t-Bu=ターシャリーブチル

c-Pr=シクロプロピル

c-Bu=シクロブチル

c-Pen=シクロペンチル

c-Hex=シクロヘキシル。

【0085】

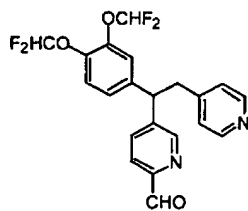
中間体の製造

中間体1

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ホルミル)ピリジル]エチル}ピリジン。

【0086】

【化10】



【0087】

段階1：(±)-3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル-5-(2-  
プロモ)ピリジルカルビノール

2, 5-ジプロモピリジン(56.9 g, 240 mmol)の脱水エーテル溶液を-73℃とし、それにn-BuLi(1.2 Mヘキサン溶液200 mL、240 mmol)を15分間かけて加えた。15分後、3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(47.6 g, 200 mmol)の脱水エーテル(300 mL)溶液をカニューレを用いて20分間かけて加えた。混合物を-73℃で20分間攪拌し、40分間かけて徐々に昇温させて-40℃とした。混合物を水(1リットル)および1 N HCl(300 mL)に投入し、エーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン20:80から40:60)によって、標題生成物を赤色様油状物として得た(42.2 g)。

**【0088】**

段階2：(±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-プロモ)ピリジル]エチル}ピリジン

段階1からの(±)-3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル-5-(2-プロモ)ピリジルカルビノール(28.9 g, 73 mmol)の塩化メチレン(340 mL)溶液に25℃で、塩化チオニル(6.92 mL, 94.8 mmol)を加え、得られた混合物を室温で45分間攪拌した。混合物を注意深く飽和NaHCO<sub>3</sub>(700 mL)に投入し、分液を行い、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、粗塩化物を黄色油状物として得た(28.7 g)。それをそのまま使用した。

**【0089】**

4-ピリジル酢酸エチル(31.8 mL, 208 mmol)のTHF(830 mL)およびHMPA(36.1 mL, 208 mmol)の溶液に25℃で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 Mトルエン溶液415 mL, 208 mmol)を加えた。得られた混合物を20分間攪拌し、上記で得られた塩

化物のTHF (175 mL) 溶液を15分間かけて加え、25℃で15時間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (1.5リットル) に投入し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液、ブラインの順で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、濃橙赤色-褐色油状物を得た。この材料をTHF/MeOH/水(3:1:1、1リットル) 混合液に溶かし、2N LiOH (312 mL、623 mmol) を加え、混合物を70℃で2時間加熱した。25℃まで冷却した後、2N HCl (333 mL) をゆっくり加えてpHを約4とし、混合物を1時間攪拌した。揮発分をロータリーエボレータで除去し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>と酢酸エチルとの間で分配した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液、水(3回)、ブラインの順で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、褐色ガム状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン3:2から100%酢酸エチル) によって、標題生成物を黄色ガム状物として得た(31.2 g)。

#### 【0090】

段階3: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ビニル)ピリジル]エチル}ピリジン

段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ブromo)ピリジル]エチル}ピリジン(4.87 g、10 mmol)のジオキサン(60 mL)溶液をArで脱気し、次にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム・ジクロライド(351 mg、0.5 mmol)およびトリブチル(ビニル)スタンナン(4.4 mL、15 mmol)を加えた。混合物を15時間加熱還流し、追加のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム・ジクロライド(200 mg)およびトリブチル(ビニル)スタンナン(2 mL)を加えた。さらに4時間還流させた後、混合物を冷却して25℃とし、25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加えた。混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン70:30から100%酢酸エチルと次にエタノール/酢酸エチル5:95から1:9)によって、標題

生成物を明橙赤色油状物として得た (3.84 g)。

【0091】

段階4: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ホルミル)ピリジル]エチル}ピリジン

段階3からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ビニル)ピリジル]エチル}ピリジン (3.8 g、9.1 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 溶液を-78℃とし、それに15分間オゾンを吹き込んだ。その間に溶液の色が黄色から橙赤色に変化した。溶液を窒素でバージし、ジメチルスルフィド (3.3 mL、45.5 mmol) を加えた。冷却浴を外し、混合物を25℃で80分間攪拌し、減圧下に濃縮した。塩化メチレンを残留物に加え、可溶物を傾斜法で除去し、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル) によって、標題生成物を黄色油状物として得た (2.26 g)。

【0092】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、アセトン- $d_6$ ): 3.59 (d, 2H)、4.79 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、6.95 (t, 1H)、7.21 (m, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.39 (dd, 1H)、7.47 (dd, 1H)、7.84 (dd, 1H)、8.06 (dd, 1H)、8.37 (m, 2H)、8.80 (d, 1H)、9.92 (s, 1H)。

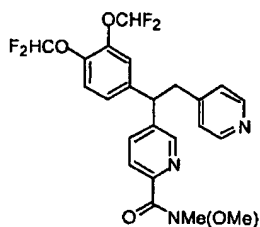
【0093】

中間体2

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-N-メトキシ-N-メチルホルムアミジル)ピリジル]エチル}ピリジン。

【0094】

【化11】



#### 【0095】

段階1：(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジン

中間体1段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ブロモ)ピリジル]エチル}ピリジン(16.4g, 34.8mmol)のDMF(33mL)溶液に、酢酸パラジウム(I) (469mg, 2.1mmol)、dppf(2.32g, 4.2mmol)、トリエチルアミン(9.7mL, 69.6mmol)およびMeOH(33mL)をその順に加えた。混合物を冷却して0℃とし、混合物に10分間にわたってArを吹き込むことで脱気を行い、減圧下に排気した。混合物をCO雰囲気(1気圧、風船)下に置き、50℃で20時間加熱した。混合物を冷却して25℃とし、揮発分を減圧下に除去した。残留物を水(300mL)と酢酸エチルとの間で分配し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水で3回洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトン/トルエン2:3から3:2)によって、標題生成物を橙赤色-褐色ガム状物として得た(14.7g)。それはdppf副生成物によって汚染していたが、そのまま次の段階で用いた。

#### 【0096】

段階2：(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-N-メトキシ-N-メチルホルムアミジル)ピリジル]エチル}ピリジン

メトキシメチルアミン(7mL, 100mmol)のTHF(500mL)溶液を-78℃とし、それに10分間かけてMeMgBr(3Mエーテル溶液33.3mL)をゆっくり加えた。混合物を-78℃で30分間攪拌し、段階1から

の(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジン(15g)のTHF(300mL)溶液をカニューレを用いて5分間かけて加えた。得られた混合物を2.5時間かけてゆっくり昇温させて0℃とし、混合物を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液(1リットル)に投入し、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;エタノール/クロロホルム3:97から5:95)によって、標題生成物を橙赤色-褐色ガム状物を得た(14.4g)。

【0097】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 3.23 (brs, 3H)、3.56 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、4.69 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.95 (t, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.37 (dd, 1H)、7.44 (d, 1H)、7.53 (brs, 1H)、7.93 (dd, 1H)、8.36 (m, 2H)、8.57 (d, 1H)。

【0098】

#### 実施例

別段の断りがない限り、いずれの実施例も立体異性体の混合物であり、それはラセミ混合物((±)で示したもの)あるいはジアステレオマーのラセミ混合物((±/±)で示したもの)のいずれかである。立体異性体を分離している場合それは、エナンチオマー1、2などまたはジアステレオマー1、2などでその旨が示してある。

【0099】

#### 実施例1

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0100】

段階1: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル



] - 2 - [5 - (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサ  
イド

中間体2段階1からの(±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジン(2.17g, 4.82mmol)の塩化メチレン/メタノール(40mL、9:1)溶液に25℃で、MMPP(4.77g, 9.64mmol)を加え、混合物を22時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインの順で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/エタノール9:1)によって標題化合物を白色泡状物として得た(1.74g)。

**【0101】**

段階2: (±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]  
]-2-[5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル]エチ  
ル}ピリジンN-オキサイド

段階1からの(±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド(253mg, 0.54mmol)の塩化メチレン(6mL)溶液を-78℃とし、それにMeMgCl(3M THF溶液0.54mL, 1.62mmol)を加えた。2.5時間後、追加量のMeMgCl(3M THF溶液0.6mL)を加え、混合物を3.5時間攪拌した。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を-78℃で加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。

**【0102】**

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>): 1.43 (s, 6H)、3.51 (m, 2H)、4.58 (t, 1H)、4.61 (brs, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.20 (d, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.35 (dd, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.94 (d, 2H)、8.49 (s, 1H)。

【0103】

実施例2および3

4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイドのエナンチオマー。

【0104】

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド (実施例1; 1.26 g) のエタノール/ヘキサン (4 mL、1:1) 溶液をキラルパック (chiralpack) AD分取HPLCカラムに注入した (300 nmのUV検出で60 mL/分のヘキサン/エタノール4:1で溶出)。エナンチオマーが分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約21分であり (エナンチオマー1、実施例2)、遅く溶出したエナンチオマー (エナンチオマー2、実施例3) は保持時間が約24分間であった。溶出液を濃縮して、標題化合物を白色泡状物として得た。エナンチオマー1 (458 mg) およびエナンチオマー2 (173 mg) であった。

【0105】

実施例4

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-エチル-1-ヒドロキシ) プロピル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド。

【0106】

段階1: (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-エチル-1-ヒドロキシ) プロピル] ピリジル} エチル} ピリジン

中間体2段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジン (329 mg, 0.73 mmol) およびLiCl (247 mg) のエーテル (6 mL) 中混合物に25℃で、EtMgCl (2Mエーテル溶液1.18 mL

)を加え、得られた混合物を45分間加熱還流し、25℃で2.5時間攪拌した。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物は標題化合物と相当するケトンとの混合物であった(3.3:1)。混合物を塩化メチレン(4mL)に溶かし、-78℃でEtMgCl(2Mエーテル溶液0.4mL)で処理した。2.75時間後、25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)によって、標題化合物を琥珀色ガム状物として得た(195mg)。

【0107】

段階2: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ)プロピル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジンに代えて段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ)プロピル]ピリジル]エチル}ピリジン(195mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール(4:1)で溶出した以外、実施例1段階1に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(68mg)。

【0108】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz、アセトン-d<sub>6</sub>): 0.57 (t, 6H)、1.70~1.85 (m, 4H)、3.50 (m, 2H)、4.55 (t, 1H)、4.67 (s, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.15 (d, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.34 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.93 (d, 2H)、8.48 (s, 1H)。

【0109】

実施例5

(±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - イソブチル ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド。

【0110】

段階1: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト - 3 - メチル ) ブチル ] ピリジル } エチル } ピリジン

中間体2 (633mg, 1.32mmol) のTHF (15mL) 溶液に-78℃で、i-BuMgBr (2Mエーテル溶液2mL) を加えた。混合物を-78℃で2時間、0℃で1.5時間撹拌した。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した、有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン3:1) によって、標題化合物を黄色ガム状物として得た (207mg)。

【0111】

段階2: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト - 3 - メチル ) ブチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド

(±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - カルボメトキシ ) ピリジル ] エチル } ピリジンに代えて段階1からの (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト - 3 - メチル ) ブチル ] ピリジル } エチル } ピリジン (207mg) を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール (4:1) で溶出した以外、実施例1段階1に記載の手順に従って、標題化合物を無色ガム状物として得た (189mg)。

【0112】

段階3: (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - イソブチル ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド

段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ケト-3-メチル)ブチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキシド(81.4mg, 0.17mmol)の塩化メチレン(2.5mL)溶液に-78℃で、MeMgCl(3M THF溶液0.28mL)を加えた。混合物を-78℃で3時間攪拌後、25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物についてのフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/エタノール9:1)によって、標題化合物を黄色ガム状物として得た(67mg)。

【0113】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 0.50 (dd, 3H)、0.83 (d, 3H)、1.41 (s, 6H)、1.53 (m, 1H)、1.66 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)、4.56 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.17 (d, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.55 (m, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.47 (s, 1H)。

【0114】

実施例6

(±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-イソブチル)トリフルオロエチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキシド。

【0115】

実施例5段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ケト-3-メチル)ブチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキシド(88.6mg, 0.18mmol)のTHF(2mL)溶液に0℃で、TMS-CF<sub>3</sub>(0.08mL, 0.54mmol)を加え、次にTBAF(1M THF溶液18mL)を加えた。混合物を25℃で5時間攪拌し、次に1N HCl(1.5mL)を加え、混合物を酢酸エチ

ルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物についてのフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール 95 : 5) によって、標題化合物を無色ガム状物として得た (52 mg)。

【0116】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、アセトン- $d_6$ ) : 0.50 (d, 3H)、0.86 (d, 3H)、1.49 (m, 1H)、1.95 (m, 1H)、2.14 (m, 1H)、3.55 (m, 2H)、4.68 (t, 1H)、6.12 (s, 1H)、6.94 (t, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.19 (d, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.37 (m, 1H)、7.45 (m, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.96 (d, 2H)、8.01 (dd, 1H)、8.62 (dd, 1H)。

【0117】

実施例 7

( $\pm$ / $\pm$ ) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル) ペンチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド。

【0118】

段階 1 : ( $\pm$ ) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - (1 - ケト) ペンチル ] ピリジル } エチル } ピリジン

中間体 2 (268 mg、0.56 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に -78℃ で、 $n\text{-BuLi}$  (2.4 M ヘキサン溶液 0.24 mL) を加えた。混合物を -78℃ で 45 分間攪拌した後、追加の  $n\text{-BuLi}$  (0.24 mL) を加えた。30 分後、25%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した、有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 7 : 3) によって、標題化合物を淡黄色ガム状物として得た (135 mg)。

【0119】

段階 2 : ( $\pm$ ) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル

]-2-(5-[2-(1-ケト)ペンチル]ピリジル)エチル}ピリジンN-オキサイド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジンに代えて段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ケト)ペンチル]ピリジル]エチル}ピリジン(125mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時にクロロホルム/エタノール(9:1)で溶出した以外、実施例1段階1に記載の手順に従って、標題化合物を無色ガム状物として得た(105mg)。

**【0120】**

段階3: (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)ペンチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ケト-3-メチル)ブチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイドに代えて段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ケト)ペンチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド(103mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時にクロロホルム/エタノール(9:1)で溶出した以外、実施例5段階3に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(64mg)。

**【0121】**

<sup>1</sup>H NMR (400MHz、アセトン-d<sub>6</sub>): 0.78 (t, 3H)、0.80~0.91 (m, 1H)、1.10~1.34 (m, 3H)、1.41 (s, 6H)、1.66~1.83 (m, 2H)、3.50 (m, 2H)、4.56 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.18 (d, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.48 (s, 1H)。

【0122】

実施例8

(±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド。

【0123】

段階1: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト) シクロヘキシルメチル ] ピリジル } エチル }  
ピリジン

i - BuMgBr に代えてシクロヘキシルマグネシウムクロライドを用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール (95 : 5) で溶出を行った以外、実施例5段階1に記載の手順に従って、標題化合物を黄色ガム状物として得た (452mg)。

【0124】

段階2: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト) シクロヘキシルメチル ] ピリジル } エチル }  
ピリジン N - オキサイド

(±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - カルボメトキシ) ピリジル ] エチル } ピリジンに代えて段階1からの (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ケト) シクロヘキシルメチル ] ピリジル } エチル } ピリジン (288mg) を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール (4 : 1) で溶出した以外、実施例1段階1に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た (79mg)。

【0125】

段階3: (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド

(±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 -



{5-[2-(1-ケト-3-メチル)ブチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキシドに代えて段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ケト)シクロヘキシルメチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキシド(79mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時にクロロホルム/エタノール(9:1)で溶出した以外、実施例5段階3に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(49mg)。

【0126】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 0.95~1.30 (m, 6H)、1.39 (s, 3H)、1.55~1.83 (m, 5H)、3.50 (m, 2H)、4.56 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.95 (t, 1H)、7.16 (d, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.48 (s, 1H)。

【0127】

実施例9

(±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ)トリフルオロエチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキシド。

【0128】

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ケト-3-メチル)ブチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキシドに代えて、実施例8段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ケト)シクロヘキシルメチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキシド(38mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に塩化メチレン/エタノール(95:5)で溶出した以外、実施例6に記載の手順に従って、標題化合物を黄色ガム状物として得た(11mg)。

【0129】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1.00~1.15 (m, 3H)、1.20~1.45 (m, 3H)、1.57 (m, 2H)、1.78 (m, 1H)、1.96 (m, 1H)、2.20 (m, 1H)、3.54 (m, 2H)、4.65 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、6.95 (t, 1H)、7.18 (m, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.93 (d, 2H)、7.99 (m, 1H)、8.60 (m, 1H)。

【0130】

実施例10

( $\pm/\pm$ )-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0131】

段階1: ( $\pm$ )-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル}ピリジン

中間体1 (5g, 11.9mmol) の塩化メチレン (100mL) の溶液を  $-78^\circ\text{C}$  とし、それに  $\text{PhMgCl}$  (2M THF 溶液 8mL, 16mmol) を滴下した。2時間後、混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物を塩化メチレン (100mL) に溶かし、酸化マンガン (IV) (8g) を加え、混合物を24時間加熱還流した。追加の酸化マンガン (IV) (8g) を加え、混合物を  $25^\circ\text{C}$  で4時間攪拌した。混合物をセライト層濾過し、塩化メチレンで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン 4:1) によって、標題化合物を無色油状物として得た (2.2g)。

【0132】

段階2: ( $\pm/\pm$ )-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル]ピリジル]エチル}ピリジン

段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル}ピリジン(220mg、0.47mmol)の塩化メチレン(5mL)溶液に-78℃で、MeMgCl(3M THF溶液0.3mL)を加えた。混合物を-78℃で2時間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール95:5)によって標題化合物を油状物として得た(150mg)。

【0133】

段階3: (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド

段階2からの(±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル]ピリジル]エチル}ピリジン(150mg、0.3mmol)および80% mCPBA(75mg)のクロロホルム(6mL)中混合物を-20℃で5分間攪拌し、次に10℃で2時間攪拌した。固体の水酸化カルシウムを加え、15分後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;クロロホルム/メタノール98:2から95:5)によって、標題化合物を白色泡状物として得た(50mg)。

【0134】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>): 1.87 (s, 3H)、3.50 (m, 2H)、4.59 (t, 1H)、5.35 (br s, 1H)、6.90 (t, 1H)、6.92 (t, 1H)、7.13~7.16 (m, 3H)、7.23~7.26 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.50~7.54 (m, 3H)、7.78 (m, 1H)、7.92 (m, 2H)、8.48 (m, 1H)。

【0135】

実施例11~13

4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- (5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル) エチル} ピリジンN-オキシライドのジアステレオマー。

【0136】

段階1: (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキシライド

実施例10段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジン (6.1 g, 12.3 mmol) の塩化メチレン/メタノール (132 mL, 10:1) 溶液に25℃で、MMPP (6.1 g, 12.3 mmol) を加えた。3.5時間攪拌した後、追加のMMPP (1 g) を加えた。1.5時間後、混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) に投入し、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 塩化メチレン/エタノール95:5から9:1) によって、標題化合物を白色泡状物として得た (5.3 g)。

【0137】

段階2: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキシライドのエナンチオマーの分離

段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキシライド (6.3 g) をイソプロパノール/ヘキサンに溶かした (1:1, 100 mg/mL)。キラルパックAD分取HPLCカラム (5×50 cm) (310 nmでUV検出しながら70 mL/分でヘキサン/イソプロパノール3:1にて溶出) に8 mLずつを注入することでエナンチオマーを分離した。エナンチオマーは分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約4.4分であり (エナンチオマー1)、遅く溶出したエナンチオマーは保持時間が約5.4分であった (エナンチオマー2)。溶出物を濃縮して、標題化合物を白色泡状物として得た。エ

ナンチオマー1 (3 g) およびエナンチオマー2 (3 g)。

【0138】

段階3: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-  
{5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル} ピ  
リジンN-オキサイドのジアステレオマー1およびジアステレオマー2の混合物

段階2からのエナンチオマー1 (3.0 g, 5.9 mmol) の塩化メチレン  
(140 mL) 溶液に-78℃で、MeMgBr (3Mエーテル溶液7.9 mL  
) を1.75時間かけて3回に分けて加えた。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液 (50  
0 mL) を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、ブラインの順  
で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラ  
フィー (シリカゲル、塩化メチレン/エタノール95:5から85:15) によ  
って標題化合物を白色泡状物として得た (2.12 g)。

【0139】

段階4: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-  
{5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル} ピ  
リジンN-オキサイドのジアステレオマー1およびジアステレオマー2の分離

段階3からの4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -  
2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル  
} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー混合物をエタノール/ヘキサンに  
溶かした (1:2, 100 mg/mL)。キラルパックAD分取HPLCカラム  
(5×50 cm) (300 nmでUV検出しながら70 mL/分でヘキサン/エ  
タノール7:3にて溶出) に8 mLずつを注入することで異性体を分離した。異  
性体は分離され、先に溶出したジアステレオマーは保持時間が約4.2分であり (ジ  
アステレオマー1、実施例11)、遅く溶出したジアステレオマーは保持時間  
が約5.0分であった (ジアステレオマー2、実施例12)。溶出物を濃縮して、  
標題化合物を白色泡状物として得た。ジアステレオマー1 (1.14 g) および  
ジアステレオマー2 (1.21 g)。

【0140】

ジアステレオマー1: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) : 1

. 87 (s, 3H)、3. 44~3. 54 (m, 2H)、4. 55 (t, 1H)、5. 41 (brs, 1H)、6. 91 (t, 1H)、6. 94 (t, 1H)、7. 13~7. 18 (m, 3H)、7. 22~7. 26 (m, 3H)、7. 33 (d, 1H)、7. 41 (s, 1H)、7. 50 (d, 2H)、7. 55 (d, 1H)、7. 79 (dd, 1H)、7. 92 (d, 2H)、8. 49 (s, 1H)。

【0141】

ジアステレオマー2:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1. 87 (s, 3H)、3. 42~3. 54 (m, 2H)、4. 56 (t, 1H)、5. 45 (brs, 1H)、6. 91 (t, 1H)、6. 94 (t, 1H)、7. 13~7. 19 (m, 3H)、7. 22~7. 26 (m, 3H)、7. 32 (d, 1H)、7. 41 (s, 1H)、7. 50 (d, 2H)、7. 56 (d, 1H)、7. 79 (dd, 1H)、7. 92 (d, 2H)、8. 49 (s, 1H)。

【0142】

段階5: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ビリジル} エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー3およびジアステレオマー4の混合物

段階2からのエナンチオマー2 (207mg、0. 4mmol) の塩化メチレン (10mL) 溶液に-78℃で、MeMgBr (3Mエーテル溶液2mL) を2時間かけて加えた。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、ブラインの順で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン/エタノール95: 5から92. 5: 7. 5) によって標題化合物をジアステレオマー3および4 (実施例13) の混合物としての白色泡状物として得た (145mg)。

【0143】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1. 87 (s, 3H)、3. 45~3. 56 (m, 2H)、4. 55 (t, 1H)、5. 34 (brs、

1H)、6.91 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、7.13~7.17 (m, 3H)、7.23~7.26 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.49~7.51 (m, 2H)、7.55 (d, 1H)、7.79 (dd, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.50 (s, 1H)。

【0144】

実施例11A

4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキシドのジアステレオマー1。

【0145】

段階1: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンのエナンチオマー

中間体2段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジン (12 g) をエタノール/ヘキサン (1:1, 36 mL) に溶かした。キラルパックAD分取HPLCカラム (5×50 cm) (290 nmでUV検出しながら65 mL/分でヘキサン/エタノール3:2にて溶出) に6回等量ずつを注入することで異性体を分離した。異性体は分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約22分であり (エナンチオマー1)、遅く溶出したエナンチオマーは保持時間が約36分であった (エナンチオマー2)。エナンチオマー2を含む溶出物を濃縮して、標題化合物を褐色ガム状物として得た (4.86 g)。

【0146】

段階2: 光学活性4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-N-メトキシ-N-メチルホルムアミジル) ピリジル] エチル} ピリジン

ラセミ体の4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンに代えて上記の段階1からのエナンチオマーを用いた以外、中間体2段階2に記載の手順に従って、標題生成物を橙赤色-褐色ガム状物として得た。

【0147】

段階3：光学活性4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-(2-ベンゾイル)ピリジル〕エチル〕ピリジン

段階2からのアミド(7g, 14.6mmol)のTHF(100mL)溶液を-78℃で攪拌機で攪拌しながら、それにフェニルマグネシウムクロライドを滴下した。混合物を-78℃で15分間、-40℃で20分間、0℃で30分間攪拌した。混合物を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液(500mL)に投入した。混合物を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン4:1)によって、標題化合物を黄色油状物として得た(7.2g)。

【0148】

段階4：光学活性4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-(2-ベンゾイル)ピリジル〕エチル〕ピリジンN-オキサイド

(±)-4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-(2-ベンゾイル)ピリジル〕エチル〕ピリジンに代えて光学活性4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-(2-ベンゾイル)ピリジル〕エチル〕ピリジンを用いた以外、実施例11段階1に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た。

【0149】

段階5：4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-〔2-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)エチル〕ピリジル〕エチル〕ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー1

段階4からの光学活性4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-2-〔5-(2-ベンゾイル)ピリジル〕エチル〕ピリジンN-オキサイドを用いて実施例11段階3および4に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た。

【0150】

実施例14

(±/±)-4-〔2-〔3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-



2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシド。

【0151】

段階1: (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジン

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ケト-3-メチル) ブチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシドに代えて実施例10段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジン (350mg) を用い、フラッシュクロマトグラフィー時にヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶出した以外、実施例6に記載の手順に従って、標題化合物を油状物として得た (250mg)。

【0152】

段階2: (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシド

(±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンに代えて (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-フェニル) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンを、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/メタノール (9:1) で溶出した以外、実施例10段階3に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た (180mg)。

【0153】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 3.53 (m, 2H)、4.66 (t, 1H)、6.87 (s, 1H)、6.92 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、7.17 (d, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.34~7.39 (m, 4H)、7.43 (s, 1H)、7.61~7.65 (m, 3H)

、7.91~7.97 (m, 3H)、8.64 (m, 1H)。

【0154】

実施例15

(±/±) - 4 - {2 - [3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル) プロピル] ピリジル] エチル} ピリジンN - オキサイド。

【0155】

(±) - 4 - {2 - [3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - (2 - ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンに代えて実施例11段階1からの(±) - 4 - {2 - [3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - (2 - ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンN - オキサイドを、MeMgClに代えてEtMgBrを用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール(4:1)で溶出した以外、実施例10段階2に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(110mg)。

【0156】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 0.77 (t, 3H)、2.31 (q, 2H)、3.47 (m, 2H)、4.54 (t, 1H)、5.39 (1H)、6.91 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、7.16 (m, 3H)、7.25 (m, 3H)、7.32 (dd, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.55 (m, 3H)、7.79 (m, 1H)、7.90 (d, 2H)、8.49 (dd, 1H)。

【0157】

実施例16

(±/±) - 4 - {2 - [3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - メチル) プロピル] ピリジル] エチル} ピリジンN - オキサイド。

【0158】

(±) - 4 - {2 - [3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - (2 - ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンに代えて実施例11段階

1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイドを、MeMgClに代えてi-PrMgBrを用い、フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル/エタノール(4:1)で溶出した以外、実施例10段階2に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(180mg)。

【0159】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 0.67 (d, 3H)、0.81 (d, 3H)、2.98 (m, 1H)、3.41~3.52 (m, 2H)、4.53 (t, 1H)、5.61 (1H)、6.75~7.07 (m, 2H)、7.13 (m, 3H)、7.22~7.27 (m, 3H)、7.30 (dd, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.67 (m, 3H)、7.77~7.83 (m, 1H)、7.88~7.91 (m, 2H)、8.45~8.49 (m, 1H)。

【0160】

実施例17

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ジフェニルカルビノール)ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0161】

段階1 : (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ジフェニルカルビノール)ピリジル]エチル}ピリジン

実施例10段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル}ピリジン(430mg)の塩化メチレン(15mL)溶液を-78℃とし、それにPhMgCl(2M THF溶液0.7mL)を滴下した。混合物を-78℃で3時間攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。エーテルからの結晶化とエーテル/ヘキサン中での高攪拌によって、標題化合物を白色固体として得た(6

7 mg)。

【0162】

段階2: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - ジフェニルカルビノール) ピリジル] エチル } ピリジンN - オキサイド

段階1からの (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - ジフェニルカルビノール) ピリジル] エチル } ピリジン (67 mg) およびMMPP (58 mg) の塩化メチレン/メタノール (3 mL, 9 : 1) 中混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>とエーテルとの間で分配し、有機層を分液し、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; クロロホルム/メタノール95 : 5) によって、標題化合物を油状物として得た (25 mg)。

【0163】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 3.51 (m, 2H)、4.60 (t, 1H)、6.02 (s, 1H)、6.92 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、7.17 (d, 2H)、7.22~7.29 (m, 12H)、7.35 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.81 (m, 1H)、7.92 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)。

【0164】

実施例18

(±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジンN - オキサイド。

【0165】

段階1: (±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロベンゾイル ) ) ピリジル] エチル } ピリジン

PhMgClに代えてm-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用い、

フラッシュクロマトグラフィー時に酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出した以外、実施例１０段階１に記載の手順に従って、標題化合物を油状物として得た（２３０ｍｇ）。

【０１６６】

段階２：（±）－４－〔２－〔３，４－ビス（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－２－〔５－（２－（３－フルオロベンゾイル））ピリジル〕エチル〕ピリジンN－オキサイド

段階１からの（±）－４－〔２－〔３，４－ビス（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－２－〔５－（２－（３－フルオロベンゾイル））ピリジル〕エチル〕ピリジン（２３０ｍｇ）および８０％mCPBA（１１６ｍｇ）のクロロホルム（５ｍＬ）中混合物を０℃で３時間攪拌した。固体水酸化カルシウム（１２０ｍｇ）を加え、１５分後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物のフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／メタノール９：１）によって、標題化合物を白色泡状物として得た（１８１ｍｇ）。

【０１６７】

段階３：（±／±）－４－〔２－〔３，４－ビス（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－２－〔５－〔２－（１－ヒドロキシ－１－（３－フルオロフェニル））エチル〕ピリジル〕エチル〕ピリジンN－オキサイド

段階２からの（±）－４－〔２－〔３，４－ビス（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－２－〔５－（２－（３－フルオロベンゾイル））ピリジル〕エチル〕ピリジンN－オキサイド（１８０ｍｇ）の塩化メチレン（１５ｍＬ）溶液に０℃で、MeMgI（３Mエーテル溶液０．３ｍＬ）を加えた。混合物を０℃で１時間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／メタノール９：１）によって、標題化合物を白色泡状物として得た（１００ｍｇ）。

【０１６８】

<sup>1</sup>H NMR（４００MHz、アセトン-d<sub>6</sub>）： １．８７（s、３H）、３．４８（m、２H）、４．５６（t、１H）、５．４８（s、１H）、６．９

1 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、7.17 (m, 2H)、7.23~7.35 (m, 6H)、7.42 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.81 (m, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.52 (s, 1H)。

【0169】

実施例 19

(±/±) - 4 - {2 - [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - {5 - [2 - (1-ヒドロキシ-1 - (4-フルオロフェニル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド。

【0170】

m-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドに代えてp-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いた以外、実施例18に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た (300mg)。

【0171】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 1.86 (s, 3H)、3.44~3.54 (m, 2H)、4.56 (t, 1H)、5.46 (1H)、6.77~7.10 (m, 4H)、7.17 (m, 2H)、7.25 (m, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.41 (brs, 1H)、7.50~7.55 (m, 2H)、7.56 (d, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.91 (m, 2H)、8.49 (t, 1H)。

【0172】

実施例 20

(±/±) - 4 - {2 - [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - {5 - [2 - (1-ヒドロキシ-1 - (4-クロロフェニル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド。

【0173】

フェニルマグネシウムクロライドに代えてp-クロロフェニルマグネシウムブロマイドを用い、MeMgClに代えてMeMgIを用いた以外、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た (107mg)。

【0174】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, アセトン- $d_6$ ) : 1.86 (s, 3H)、3.49 (m, 2H)、4.56 (t, 1H)、5.43 (s, 1H)、6.91 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、7.17 (m, 2H)、7.24~7.28 (m, 3H)、7.32 (m, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.57 (d, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.92 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)。

【0175】

実施例 21~24

4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-クロロフェニル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー。

【0176】

段階1 : (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンフェニルマグネシウムクロライドに代えてp-クロロフェニルマグネシウムブロマイドを用いた以外、実施例10段階1に記載の手順に従って、標題化合物を淡琥珀色ガム状物として得た (1.14 g)。

【0177】

段階2 : (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイド

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンに代えて段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジン (1.05 g) を用い、フラッシュクロマトグラフィーにおいて酢酸エチル/エタノール (85 : 15) を用いて溶出を行った以外、実施例11段階1に記載の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た (949 mg)。

【0178】

段階3：4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのエナンチオマーの分離

段階2からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイド (620 mg) をイソプロパノール/ヘキサンに溶かした (1 : 1, 100 mL)。キラルパックAD分取HPLCカラム (5×50 cm) (307 nmでUV検出しながら75 mL/分でヘキサン/イソプロパノール4 : 1にて溶出) に5 mLずつを注入することでエナンチオマーを分離した。エナンチオマーは分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約50分であり (エナンチオマー1)、遅く溶出したエナンチオマーは保持時間が約61分であった (エナンチオマー2)。溶出物を濃縮して、標題化合物を白色泡状物として得た。エナンチオマー1 (271 mg) およびエナンチオマー2 (247 mg)。

**【0179】**

段階4：4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー1およびジアステレオマー2の混合物

段階3からのエナンチオマー1 (248 mg, 0.45 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に-78℃で、MeMgCl (3Mエーテル溶液7.9 mL) を2回に分けて1時間かけて加えた。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液 (500 mL) を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、ブラインの順で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/エタノール85 : 15) によって標題化合物を白色泡状物として得た (214 mg)。

**【0180】**

段階5：4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー1およびジアステレオマー2の分離



段階4からの4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー混合物 (180mg) をメタノール/水 (3:2、4.5mL) に溶かした。ノバパック (Novapack) C-18分取HPLCカラム (287nmでUV検出しながら40mL/分でメタノール/20mM NH<sub>4</sub>OAc緩衝液 (pH5.4) 3:2にて溶出) に1.5mLずつを注入することで異性体を分離した。異性体は分離され、先に溶出したジアステレオマーは保持時間が約14分であり (ジアステレオマー1、実施例21)、遅く溶出したジアステレオマーは保持時間が約16分であった (ジアステレオマー2、実施例22)。溶出物を濃縮して、標題化合物を白色泡状物として得た。ジアステレオマー1 (64mg) およびジアステレオマー2 (73mg)。

【0181】

ジアステレオマー1: <sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 1.86 (s, 3H)、3.48 (m, 2H)、4.57 (t, 1H)、5.39 (s, 1H)、6.91 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、7.18 (d, 2H)、7.27 (m, 3H)、7.32 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.51 (d, 2H)、7.57 (d, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.91 (d, 2H)、8.49 (s, 1H)。

【0182】

ジアステレオマー2: <sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 1.86 (s, 3H)、3.52 (m, 2H)、4.58 (t, 1H)、5.48 (s, 1H)、6.91 (t, 1H)、6.94 (t, 1H)、7.20~7.28 (m, 5H)、7.32 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.51 (d, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.81 (dd, 1H)、8.01 (d, 2H)、8.50 (s, 1H)。

【0183】

段階6: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー3およびジアステレオマー4の混合物

エナンチオマー1に代えて段階3からのエナンチオマー2 (218 mg) を用いた以外、段階4に記載の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た (152 mg)。

【0184】

段階7: 4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー3およびジアステレオマー4の分離

段階6からの4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (4-クロロベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドのジアステレオマー混合物 (180 mg) をメタノール/水 (3:2、4.5 mL) に溶かした。ノバパックC-18分取HPLCカラム (287 nmでUV検出しながら40 mL/分でメタノール/20 mM NH<sub>4</sub>OAc緩衝液 (pH 5.4) 3:2にて溶出) に1.5 mLずつを注入することで異性体を分離した。異性体は分離され、先に溶出したジアステレオマーは保持時間が約14分であり (ジアステレオマー3、実施例23)、遅く溶出したジアステレオマーは保持時間が約16分であった (ジアステレオマー4、実施例24)。溶出物を濃縮して、標題化合物を白色泡状物として得た。ジアステレオマー3 (51 mg) およびジアステレオマー4 (55 mg)。

【0185】

実施例25

(±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-メチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド。

【0186】

段階1: (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (2-メチルベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジン

中間体1 (665 mg、1.58 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に0℃で、o-トリルマグネシウムブロマイド (2 Mエーテル溶液2.4 mL、4.7 mmol) を滴下した。25℃で2時間後、25% NH<sub>4</sub>OAcを加え、

混合物を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物についてのフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; エタノール/塩化メチレン 5 : 95) によって、中間体の2級アルコール (750 mg) を得た。オキサリルクロライド (190 mL) の塩化メチレン (8 mL) 溶液に  $-78^\circ\text{C}$  で、ジメチルスルホキシド (248 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した。前記2級アルコールの塩化メチレン (8 mL) 溶液を加え、15分後にトリエチルアミン (1.02 mL) を加えた。混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で5分間攪拌し、 $25^\circ\text{C}$  で30分間攪拌した。25%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物についてのフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン 7 : 3 から100%酢酸エチル) によって、標題化合物を無色油状物として得た (724 mg)。

#### 【0187】

段階2: (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (2-メチルベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジン N-オキサイド

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-ベンゾイル) ピリジル] エチル} ピリジンに代えて段階1からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (2-メチルベンゾイル) ) ピリジル] エチル} ピリジン (724 mg) を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に塩化メチレン/エタノール (95 : 5 から 85 : 15) を用いて溶出した以外、実施例11段階1に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た (652 mg)。

#### 【0188】

段階3: (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-メチルフェニル) ) トリフルオロエチル] ピリジル] エチル} ピリジン N-オキサイド

(±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- [2- (1-ケト-3-メチル) プチル] ピリジル] エチル} ピリジン N

ーオキサイドに代えて、段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(2-メチルベンゾイル))ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド(440mg)を用い、フラッシュクロマトグラフィー時に塩化メチレン/エタノール(95:5から93:7)で溶出した以外、実施例6に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た(262mg)。

【0189】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1.70 (s, 3H)、3.51~3.58 (m, 2H)、4.67 (t, 1H)、6.94 (見かけのdt, 2H)、7.11~7.19 (m, 4H)、7.23~7.30 (m, 3H)、7.37 (d, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.67 (m, 1H)、7.85~7.93 (m, 3H)、8.65 (d, 1H)。

【0190】

実施例26

(±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-(3-メチルフェニル))トリフルオロエチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0191】

o-トリルマグネシウムブロマイドに代えてm-トリルマグネシウムクロライドを用いた以外、実施例25に記載の手順に従って、標題化合物をベージュ泡状物として得た(247mg)。

【0192】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、アセトン- $d_6$ ) : 2.31 (s, 3H)、3.54 (m, 2H)、4.67 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.95 (t, 1H)、7.16~7.20 (m, 3H)、7.24~7.28 (m, 2H)、7.36 (dd, 1H)、7.41~7.47 (m, 3H)、7.61 (d, 1H)、7.90~7.97 (m, 3H)、8.65 (dd, 1H)。

【0193】

実施例27

(±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド。

【0194】

o - トリルマグネシウムブロマイドに代えて p - トリルマグネシウムブロマイドを用いた以外、実施例 25 に記載の手順に従って、標題化合物を白色泡状物として得た ( 332mg ) 。

【0195】

<sup>1</sup>H NMR ( 500MHz、アセトン - d<sub>6</sub> ) : 2. 29 ( s、3H )、3. 49 ~ 3. 58 ( m、2H )、4. 66 ( t、1H )、6. 92 ( t、1H )、6. 94 ( t、1H )、7. 15 ~ 7. 19 ( m、4H )、7. 27 ( d、1H )、7. 36 ( dd、1H )、7. 44 ( s、1H )、7. 50 ( d、2H )、7. 59 ( d、1H )、7. 91 ~ 7. 97 ( m、3H )、8. 64 ( dd、1H )。

【0196】

実施例 28

(±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - エチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド。

【0197】

o - トリルマグネシウムブロマイドに代えて p - エチルフェニルマグネシウムブロマイドを用いた以外、実施例 25 に記載の手順に従って、標題化合物をオフホワイト泡状物として得た ( 213mg ) 。

【0198】

<sup>1</sup>H NMR ( 500MHz、アセトン - d<sub>6</sub> ) : 1. 19 ( t、3H )、2. 61 ( m、2H )、3. 54 ( m、2H )、4. 66 ( t、1H )、6. 76 ( s、1H )、6. 92 ( t、1H )、6. 94 ( t、1H )、7. 18 ( d、2H )、7. 22 ( m、2H )、7. 27 ( d、1H )、7. 36 ( m、1H )、7. 44 ( s、1H )、7. 53 ( d、2H )、7. 60 ( d、1H )、7

9.1~7.97 (m, 3H)、8.65 (m, 1H)。

【0199】

実施例29

(±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-(4-メチルスルホニルフェニル)エチル]ピリジル]エチル]ピリジンN-オキサイド。

【0200】

段階1: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(4-メチルチオベンゾイル)ピリジル]エチル]ピリジン

4-プロモチオアニソール (318 mg, 1.57 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に-78℃で、n-BuLi (2.4Mヘキサン溶液0.65 mL) を加えた。25分後、中間体2 (625 mg, 1.3 mmol) のTHF (3 mL) 溶液を加えた。混合物を-78℃で3時間攪拌してから、1.5時間かけてゆっくり昇温させて25℃とした。25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:4)によって、標題化合物を黄色ガム状物として得た(160 mg)。

【0201】

段階2: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(4-メチルスルホニルベンゾイル)ピリジル]エチル]ピリジンN-オキサイド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル]ピリジンに代えて段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(4-メチルチオベンゾイル)ピリジル]エチル]ピリジン(159 mg)を用いた以外、実施例11段階1に記載の手順に従って、標題化合物を淡黄色固体として得た(155 mg)。

【0202】

段階3: (±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (4-メチルスルホニルフェニル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド

段階2からの (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- (2- (4-メチルスルホニルベンゾイル) ピリジル) エチル} ピリジンN-オキサイド (154 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に -78℃ で、MeMgBr (3M エーテル溶液 0.43 mL) を加えた。混合物を -78℃ で6時間攪拌してから、25% NH<sub>4</sub>OAc 緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール 95:5) によって、標題化合物を白色泡状固体として得た (79 mg)。

**【0203】**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 1.91 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、3.50 (m, 2H)、4.57 (m, 1H)、6.91 (t, 1H)、6.93 (t, 1H)、7.15 (m, 2H)、7.25 (m, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.64 (m, 1H)、7.77~7.84 (m, 5H)、7.90 (m, 2H)、8.51 (m, 1H)。

**【0204】**

実施例30

(±/±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1- (2-チアゾリル) ) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド。

**【0205】**

段階1: (±) -4- {2- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2- (2-ケトチアゾリル) ピリジル) エチル] ピリジンチアゾール (0.13 mL, 1.77 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に -78℃ で、n-BuLi (2.4Mヘキサン溶液 0.74 mL) を加えた。4

0分後、中間体2 (425mg、0.89mmol) のTHF (10mL) 溶液を滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌してから、25% $\text{NH}_4\text{OAc}$ 緩衝液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/エタノール95:5)によって、標題化合物をベージュガム状物として得た(435mg)。

【0206】

段階2: (±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(2-ケトチアゾリル)ピリジル)エチル]ピリジンN-オキシド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ベンゾイル)ピリジル]エチル}ピリジンに代えて段階1からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(2-ケトチアゾリル)ピリジル)エチル]ピリジン(418mg)を用いた以外、実施例11段階1に記載の手順に従って、標題化合物をオフホワイト泡状物として得た(229mg)。

【0207】

段階3: (±/±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-(2-チアゾリル))エチル]ピリジル]エチル}ピリジンN-オキシド

(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(4-メチルスルホニルベンゾイル)ピリジル)エチル]ピリジンN-オキシドに代えて段階2からの(±)-4-{2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-(2-ケトチアゾリル)ピリジル)エチル]ピリジンN-オキシド(109mg)を用いた以外、実施例29段階3に記載の手順に従って、標題化合物を淡黄色泡状物として得た(62mg)。

【0208】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、アセトン- $d_6$ ): 1.88 (s, 3H)、



3. 51 (m, 2H)、4. 61 (t, 1H)、6. 44 (s, 1H)、6. 92 (m, 2H)、7. 17~7. 20 (m, 2H)、7. 25 (m, 1H)、7. 34 (m, 1H)、7. 42~7. 45 (m, 2H)、7. 69 (m, 1H)、7. 45 (m, 1H)、7. 89~7. 95 (m, 3H)、8. 52 (m, 1H)。

【0209】

実施例31

(±/±) - 4 - {2 - [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - {5 - [2 - (1-ヒドロキシ-1- (2-チアゾリル) ) トリフルオロエチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシド。

【0210】

(±) - 4 - {2 - [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - {5 - [2 - (1-ケト-3-メチル) プチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシドに代えて実施例30段階2からの (±) - 4 - {2 - [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [5 - (2 - (2-ケトチアゾリル) ピリジル) エチル] ピリジンN-オキシド (114mg) を用い、フラッシュクロマトグラフィー時にクロロホルム/エタノール (95 : 5 から 92 : 8) で溶出を行った以外、実施例6に記載の手順に従って、標題化合物を淡黄色泡状物として得た (77mg)。

【0211】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 3. 56 (m, 2H)、4. 71 (m, 1H)、6. 93 (m, 2H)、7. 20 (d, 2H)、7. 27 (m, 1H)、7. 37 (m, 1H)、7. 47 (d, 2H)、7. 71 (m, 1H)、7. 90~7. 94 (m, 3H)、8. 09 (m, 1H)、8. 19 (m, 1H)、8. 68 (m, 1H)。

【0212】

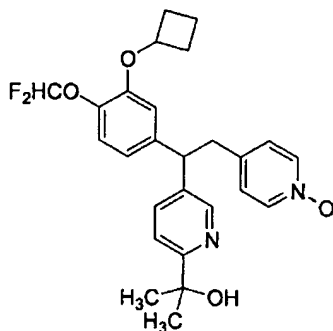
実施例32

キラル4 - {2 - [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - {5 - [2 - (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル

｝エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0213】

【化12】



【0214】

段階1：(±) - (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル-5-(2-ブロモ)ピリジルカルビノール

2, 5-ジブロモピリジン (20.0 g, 84.2 mmol) の脱水エーテル溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ で、 $n\text{-BuLi}$  (1.6 Mヘキサン溶液53 mL, 84.2 mmol) を10分間かけて加えた。30分後、3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアルデヒド (17.0 g, 70.2 mmol) の脱水エーテル (100 mL) 溶液をカニューレから5分間かけて加えた。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で20分間攪拌し、50分間かけて徐々に昇温して $-40^{\circ}\text{C}$ とした。混合物を飽和塩化アンモニウム (300 mL) に投入し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン30:70から50:50) によって、(±) - (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル-5-(2-ブロモ)ピリジルカルビノールを黄色油状物として得た (27.5 g)。

【0215】

段階2：(±) - 4 - { 2 - [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [ 5 - (2-ブロモ)ピリジル] エチル } ピリジン

段階1からの (±) - (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)

フェニル-5-(2-ブロモ)ピリジルカルビノール(20.2g、50.5mmol)の塩化メチレン(430mL)溶液に25℃で、塩化チオニル(4.78mL、65.6mmol)を加え、得られた混合物をその温度で35分間攪拌した。混合物を注意深く5%NaHCO<sub>3</sub>(500mL)に投入し、分液を行い、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を5%NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、粗塩化物を橙赤色-褐色油状物として得た(21.0g)。それをそのまま使用した。

#### 【0216】

4-ピリジル酢酸エチル(23.2mL、151mmol)のTHF(630mL)およびHMPA(26.3mL、151mmol)の溶液に25℃で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5Mトルエン溶液303mL、151mmol)を加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、上記で得られた塩化物のTHF(170mL)溶液を15分間かけて加え、25℃で2時間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(1.2リットル)に投入し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液、ブラインの順で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、濃褐色油状物を得た。この取得物をTHF/MeOH/水(3:1:1、1.1リットル)混合液に溶かし、2N LiOH(227mL、454mmol)を加え、混合物を45分間攪拌した。揮発分をロータリーエバポレータで除去し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>と酢酸エチルとの間で分配した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を25%NH<sub>4</sub>OAc緩衝液、水、ブラインの順で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、橙赤色-褐色ガム状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン4:1から100%酢酸エチル)によって、(±)-4-{2-[ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ブロモ)ピリジル]エチル}ピリジンを黄色ガム状物として得た(21.5g)。

#### 【0217】

段階3: (±)-4-{2-[ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピ

## リジン

段階2からの(±)-4-{2-[(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-ブロモ)ピリジル]エチル}ピリジン(10.6g, 22.4mmol)のDMF(25mL)およびMeOH(25mL)溶液を0℃とし、それに10分間アルゴン吹き込んだ。冷却浴を外し、酢酸パラジウム(II)(151mg, 0.67mmol)、dppf(744mg, 1.34mmol)、トリエチルアミン(6.24mL, 44.7mmol)をその順序で加えた。混合物を減圧下に排気し、CO雰囲気(1気圧、風船)下に置き、60℃で20時間加熱した。混合物を冷却して25℃とし、揮発分を減圧下に除去した。残留物を水(200mL)と酢酸エチルとの間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトン/酢酸エチル1:4から3:7)によって、(±)-4-{2-[(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジンを褐色ガム状物として得た(9.3g)。

### 【0218】

段階4: (±)-4-{2-[(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジンの分割

(±)-4-{2-[(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-[5-(2-カルボメトキシ)ピリジル]エチル}ピリジン(段階3; 9.17g)のイソプロパノール/ヘキサン(43mL, 1.3:1)溶液を、キラルパックAD分取(5cm×50cm)HPLCカラム(300nmでUV検出しながら70mL/分でヘキサン/エタノール6:4にて溶出)に注入した(2.3gずつ4回)。エナンチオマーは分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約21分であり(エナンチオマー1)、遅く溶出したエナンチオマーは保持時間が約31分であった(エナンチオマー2)。溶出物を濃縮して、これらエナンチオマーを褐色ガム状物として得た。エナンチオマー1(

4. 32 g) およびエナンチオマー 2 (4. 25 g)。

【0219】

段階5: キラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイド

キラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジン (段階4からのエナンチオマー 2) (4. 24 g, 9. 33 mmol) の塩化メチレン/メタノール (176 mL, 10:1) 溶液に25℃で、MMPP (9. 23 g, 18. 6 mmol) を加えた。4. 5時間攪拌後、混合物を5% NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) に投入し、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を5% NaHCO<sub>3</sub>、水で洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; クロロホルム/エタノール 9:1 から 86:14) によって、キラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイドをオフホワイト泡状物として得た (3. 0 g)。

【0220】

段階6: キラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイド

段階5からのキラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- [5- (2-カルボメトキシ) ピリジル] エチル} ピリジンN-オキサイド (2. 71 g, 5. 76 mmol) の塩化メチレン (90 mL) 溶液に-78℃で、MeMgBr (3Mエーテル溶液 9. 6 mL) を加えた。混合物を-78℃で25分間攪拌し、30分間かけて昇温させて-20℃とし、その温度で30分間攪拌した。混合物を25% NH<sub>4</sub>OAc緩衝液 (300 mL) に投入し、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を25% NH<sub>4</sub>OAc緩衝液、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗混合物について再度同じ反応条件下での反応を行い、後処理後に残留物のフラ

ツシクロマトグラフィー（シリカゲル、エタノール／クロロホルム1：9から1：4）によって、キラル4- {2- [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシドを白色泡状物として得た (2.19 g)。

【0221】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1.43 (s, 6H)、1.60~1.70 (m, 1H)、1.77~1.84 (m, 1H)、2.00~2.14 (m, 2H)、2.36~2.47 (m, 2H)、3.47 (m, 2H)、4.48 (t, 1H)、4.60 (s, 1H)、4.75 (5重線、1H)、6.80 (t, 1H)、6.94~6.99 (m, 2H)、7.07 (d, 1H)、7.16 (d, 2H)、7.56 (d, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.93 (d, 2H)、8.48 (d, 1H)。

【0222】

実施例33

キラル4- {2- [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシド塩酸塩。

【0223】

実施例32段階6からのキラル4- {2- [ (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキシド (2.18 g、4.63 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に25℃で、HCl (1.0 M エーテル溶液 4.63 mL、4.63 mmol) を加え、混合物を10分間攪拌したところ、オフホワイト沈殿が生成した。酢酸エチルを減圧下に除去して、残留物を高真空で10分間乾燥した。残留物を脱水エーテル中で磨砕および超音波処理して懸濁液を得て、それを1時間攪拌した。エーテルを傾斜法にて除去し、新鮮なエーテルと入れ換えた。その手順を繰り返してから、濃縮および高真空下での乾燥を行った。標題化合物をベージュ固体として得た (2.23 g)。

【0224】

$^1\text{H}$  NMR (500MHz、アセトン- $d_6$ ) : 1.58 (s, 6H)、1.60~1.70 (m, 1H)、1.77~1.83 (m, 1H)、2.00~2.17 (m, 2H)、2.39~2.48 (m, 2H)、3.77 (m, 2H)、4.74~4.82 (m, 2H)、6.82 (t, 1H)、7.02~7.11 (m, 3H)、7.60 (d, 2H)、7.84 (d, 1H)、8.24 (d, 1H)、8.41 (d, 2H)、8.67 (s, 1H)。

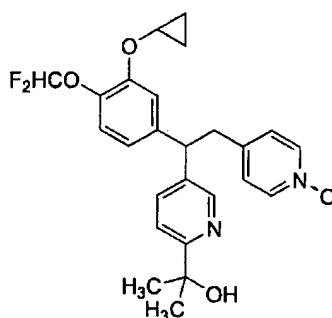
【0225】

実施例34

キラル4- {2- [(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド。

【0226】

【化13】



【0227】

段階1: (±)- (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル-5- {2- [1- (2-トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ-1-メチル]エチル}ピリジルカルビノール

5-ブロモ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルピリジン (600mg、1.74mmol) の脱水THF溶液に-100℃で、n-BuLi (1.6Mヘキサン溶液1.08mL、1.74mmol) を加えた。20分後、3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアルデヒド (330mg

、1.45 mmol) の脱水THF (2 mL) 溶液をカニューレから加えた。得られた混合物を-78℃で2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムで反応停止し、酢酸エチルで希釈し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン40:60)によって、(±)-(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル-5-{2-[1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ-1-メチル]エチル}ピリジルカルビノールを油状物として得た(718 mg、100%)。

#### 【0228】

段階2: (±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-{5-{2-[1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ-1-メチル]エチル}ピリジル}エチル}ピリジン

段階1からの(±)-(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル-5-{2-[1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ-1-メチル]エチル}ピリジルカルビノール(718 mg、1.44 mmol)のトルエン(2.5 mL)溶液を25℃で、塩化チオニル(0.127 mL、1.74 mmol)およびピリジン(0.291 mL、3.6 mmol)のトルエン(5.0 mL)溶液にカニューレにて加えた。得られた混合物をその温度で1時間攪拌し、直接シリカゲルカラムに注ぎ込み、酢酸エチル/トルエン(20:80)で溶出して、塩化物652 mgを得た。それをそのまま使用した。

#### 【0229】

4-ピリジル酢酸エチル(628 mg、3.8 mmol)のTHF(14 mL)およびHMPA(0.661 mL、3.8 mmol)の溶液に0℃で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 Mトルエン溶液7.6 mL、3.8 mmol)を加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、上記で得られた塩化物のTHF(4.0 mL)溶液を加え、25℃で16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応停止し、酢酸エチルおよび25%酢酸アンモニウム溶液で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。その取得物をTHF/MeOH/水(3:1:1、2



8 mL) 混合液に溶かし、2 N LiOH (5.7 mL、11.4 mmol) を加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。2 N HCl (5.7 mL) を25℃でゆっくり加え、揮発分をロータリーエバポレータで除去した。残留物を25% NH<sub>4</sub>OAc 緩衝液と酢酸エチルの間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水した (MgSO<sub>4</sub>)。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン80:20から100%酢酸エチル) によって、(±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -{5-{2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルオキシ-1-メチル] エチル} ピリジル} エチル} ピリジンを油状物として得た (710 mg、86%)。

#### 【0230】

段階3: (±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -{5-{2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルオキシ-1-メチル] エチル} ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイド

(±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -{5-{2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルオキシ-1-メチル] エチル} ピリジル} エチル} ピリジン (段階4から) (710 mg、1.24 mmol) の塩化メチレン/メタノール (22.0 mL、10:1) 溶液に25℃で、MMP (614 mg、1.24 mmol) を加えた。1. 5時間攪拌後、混合物を直接シリカゲルカラムに注ぎ込み、EtOH/塩化メチレン (15%から20%) で溶出して、原料と位置異性体N-オキサイド類を不純物として含む (±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -{5-{2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルオキシ-1-メチル] エチル} ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイド573 mgを得た。

#### 【0231】

段階4: (±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル]

ル] ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイド

(±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -5-{2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルオキシ-1-メチル] エチル} ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイド (573 mg、段階3からの混合物) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に0℃で、トリフルオロ酢酸1.0 mLを加えた。得られた溶液を0℃で30分間、25℃で30分間攪拌し、酢酸エチル/25%酢酸アンモニウム緩衝液の混合物で希釈した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水した (MgSO<sub>4</sub>)。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOH/塩化メチレン30:70) によって、(±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイドを得た (305 mg、2段階で53%)。

**【0232】**

段階5: (±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイドの分割

(±)-4-{2-[ (3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジン-N-オキサイド (段階4; 250 mg) のエタノール/ヘキサン (5 mL、30:70) 溶液を、キラルパックAD分取 (5 cm×50 cm) HPLCカラム (290 nmでUV検出しながら80 mL/分でエタノール/ヘキサン30:70にて溶出) に注入した。エナンチオマーは分離され、先に溶出したエナンチオマーは保持時間が約27分であり (エナンチオマー1)、遅く溶出したエナンチオマーは保持時間が約41分であった (エナンチオマー2)。溶出物を濃縮して、これらエナンチオマーを白色泡状物として得た。エナンチオマー1 (100 mg) およびエナンチオマー2 (100 mg)。

**【0233】**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、アセトン-d<sub>6</sub>) : 8.5 (s, 1H)、7

. 95 (d、2H)、7. 42 (dd、1H)、7. 58 (d、1H)、7. 47 (s、1H)、7. 19 (d、2H)、7. 07 (d、1H)、6. 98 (d、1H)、6. 73 (t、1H)、4. 6 (s、1H)、4. 51 (t、1H)、3. 92~3. 87 (m、1H)、3. 55~3. 44 (m、2H)、1. 44 (s、6H)、0. 86~0. 61 (m、4H)。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年2月2日(2001. 2. 2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

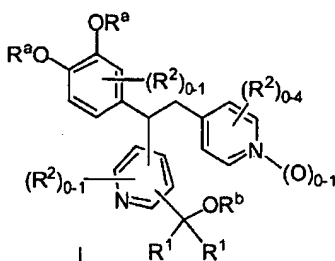
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式Iによって表される化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化1】



[式中、

各 $R^a$ は独立に、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキルおよびハロ $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

$R^b$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキルおよびハロ $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

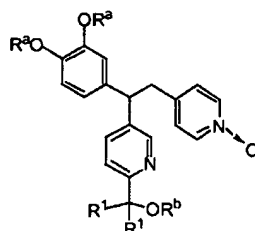
各 $R^1$ は独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ピリジル、チアゾリル、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換アリールおよび置換ピリジルおよび置換チアゾリルからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ $C_{1-4}$ アルキル、ハロ $C_{3-4}$ シクロアルキル、CN、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{3-4}$ シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル

チオ、 $C_{1-4}$ アルキル- $SO_2$ 、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $SO_2$ および  
 $H_2NSO_2$ からなる群から選択される1~6個のものであり；

存在する場合に各 $R^2$ は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シ  
 クロアルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびCNか  
 らなる群から選択されるものを表す。]

【請求項2】 下記式I aによって表される請求項1に記載の化合物。

【化2】



Ia

[式中、変数はいずれも最初に定義した通りである。]

【請求項3】 各 $R^3$ がジフルオロメチルを表し； $R^b$ がHを表す請求項1  
 に記載の化合物。

【請求項4】 各 $R^3$ がジフルオロメチルを表し； $R^b$ がHを表す請求項2  
 に記載の化合物。

【請求項5】 1個の $R^1$ 基がアルキルを表し；他のものがアリールまたは  
 置換アリールを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 1個の $R^1$ 基がアルキルを表し；他のものがアリールまたは  
 置換アリールを表す請求項2に記載の化合物。

【請求項7】 1個の $R^1$ 基がメチルを表し；1個の $R^a$ がシクロアルコキ  
 シを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 1個の $R^a$ がシクロブチルオキシまたはシクロプロピルオキ  
 シを表す請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 1個の $R^1$ 基がメチルを表し；1個の $R^a$ がシクロアルコキ  
 シを表す請求項2に記載の化合物。

【請求項10】 1個の $R^a$ がシクロブチルオキシまたはシクロプロピルオ

キシを表す請求項9に記載の化合物。

【請求項11】 単一のジアステレオマー異性体である請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 単一の光学異性体である請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 各R<sup>a</sup>がジフルオロメチルであり；R<sup>b</sup>がHであり；1個のR<sup>1</sup>がメチルであり；1個のR<sup>1</sup>がフェニルであり；N-オキサイドが存在する請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 単一の光学異性体である請求項13に記載の化合物、あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。

【請求項15】 以下の(a)から(h)：

(a) (±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(bおよびc) 4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイドの光学異性体；

(d) (±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ)プロピル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(e) (±/±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-イソブチル)エチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(f) (±/±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-イソブチル)トリフルオロエチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(g) (±/±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)ペンチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

(h) (±/±)-4-{2-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-{5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)ペンチル]ピリジル}エチル}ピリジンN-オキサイド；

ル] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( i ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( j ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( k , l および m ) 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイドの光学異性体 ;

( n ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( o ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル ) プロピル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( p ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - メチル ) プロピル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( q ) ( ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - [ 5 - ( 2 - ジフェニルカルビノール ) ピリジル ] エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( r ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

( s ) ( ± / ± ) - 4 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(t) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(u ~ x) 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド の光学異性体 ;

(y) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(z) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 3 - メチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(a a) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(b b) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - エチルフェニル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(c c) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(d d) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - チアゾリル ) ) エチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(e e) (±/±) - 4 - { 2 - [ 3, 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - チアゾリル ) ) トリフルオロエチル ] ピリジル } エチル } ピリジン N - オキサイド ;

(f f) キラル 4 - { 2 - [ ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - { 5 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル ) エチル ]



ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド；

(g g) キラル4- {2- [(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド塩酸塩；および

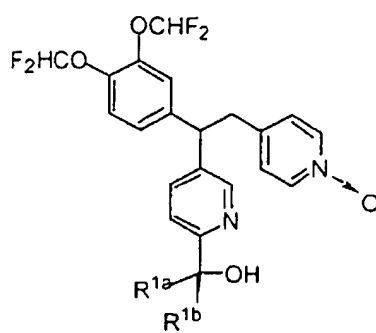
(h h) キラル4- {2- [(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル] -2- {5- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル) エチル] ピリジル} エチル} ピリジンN-オキサイド

から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項16】 以下の表による請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩もしくは水和物。

【表1】

表 1



実施例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	i-Bu	CH <sub>3</sub>
6	i-Bu	CF <sub>3</sub>
7	n-Bu	CH <sub>3</sub>
8	c-Hex	CH <sub>3</sub>
9	c-Hex	CF <sub>3</sub>
10	フェニル	CH <sub>3</sub>
11*	フェニル	CH <sub>3</sub>
12*	フェニル	CH <sub>3</sub>
13*	フェニル	CH <sub>3</sub>
14	フェニル	CF <sub>3</sub>
15	フェニル	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	フェニル	i-Pr
17	フェニル	フェニル
18	m-F-フェニル	CH <sub>3</sub>
19	p-F-フェニル	CH <sub>3</sub>

20	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
21*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
22*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
23*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
24*	p-Cl-フェニル	CH <sub>3</sub>
25	o-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
26	m-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
27	p-CH <sub>3</sub> -フェニル	CF <sub>3</sub>
28	p-Et-フェニル	CF <sub>3</sub>
29	p-MeSO <sub>2</sub> -フェニル	CH <sub>3</sub>
30	2-チアゾリル	CH <sub>3</sub>
31	2-チアゾリル	CF <sub>3</sub>
35*	p-OH-フェニル	CH <sub>3</sub>

〔表中、Meはメチルであり、Etはエチルであり、c-Hexはシクロヘキシルであり、n-Buはn-ブチルであり、i-Buはイソブチルである。〕

【請求項17】 キラル4-〔2-〔(3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-〔5-〔2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル]エチル]ピリジンN-オキサイドから選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項18】 キラル4-〔2-〔(3-シクロプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-〔5-〔2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル]ピリジル]エチル]ピリジンN-オキサイドから選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項19】 医薬的に許容される担体との組合せで請求項1ないし18のいずれかに記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項20】 治療または予防を必要とする哺乳動物患者におけるPDE1V介在疾患もしくは状態の治療または予防方法であって、前記PDE1V介在疾患もしくは状態の治療または予防に有効な量の請求項1に記載の化合物を前記患者に投与する段階を有する方法。

【請求項21】 前記PDE1V介在疾患もしくは状態が、

膀胱または消化管平滑筋の痙攣；  
喘息、嚢胞性線維症、慢性気管支炎または炎症性成人呼吸窮迫症候群；  
好酸球肉芽腫、乾癬または別の良性もしくは悪性の増殖性皮膚疾患；  
内毒素ショック、敗血症ショック、角膜潰瘍、クローン病または心筋もしくは  
脳の再灌流損傷；  
炎症性関節炎、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎または蕁麻疹；  
糖尿病、アルツハイマー病、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結  
膜炎、動脈再狭窄またはアテローム性動脈硬化；  
神経炎症；  
慢性関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、移植拒絶反応または対宿主  
性移植片病；  
細菌、真菌またはウィルス誘発敗血症および敗血症ショック；  
リウマチ様疾患または骨関節炎；  
癌、腫瘍成長または転移；  
悪液質；および  
抑鬱または記憶障害

からなる群から選択される請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】 前記 PDE IV 介在疾患もしくは状態が、喘息、嚢胞性  
線維症、慢性気管支炎または炎症性成人呼吸窮迫症候群である請求項 21 に記載  
の方法。

【請求項 23】 哺乳動物における PDE IV 介在疾患もしくは状態の治  
療または予防用の医薬品製造における請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式  
(I) の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 24】 哺乳動物における PDE IV 介在疾患もしくは状態の治  
療用の、請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または該化合  
物の医薬的に許容される塩。

【請求項 25】 医薬的に許容される担体とともに、許容される PDE IV  
阻害量の請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または該化  
合物の医薬的に許容される塩を含む PDE IV 阻害薬医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

現在までのところ、ヒトPDE IVA、BおよびDに関しての全長cDNA (Bolger et al., 1993 *ibid*; Obernolte et al., 1993 *ibid*; McLaughlin M. et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 3604-3608; Swinnen J. V. et al., (1991) *J. Biol. Chem.*, 266: 18370-18377) が報告されており、適切な宿主細胞中でcDNAを発現させることで、機能性組換え酵素を製造することが可能である。これらのcDNAは、従来のハイブリダイゼーション法によって単離されている。しかしながら、このアプローチを用いて、ヒトおよびラットのPDE IVCの両方について部分cDNAしか得られていない (Bolger et al., *ibid.* 1993およびSwinnen et al., *ibid.* 1989および国際特許出願WO91/16457)。

米国特許5,710,170および5,622,977は各々PDE IV阻害薬の広範なクラスについて述べている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

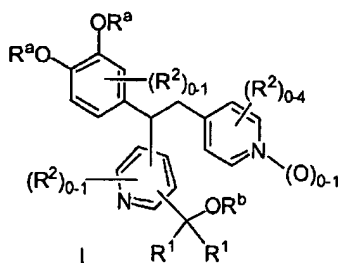
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

【化3】



式中、

各  $R^a$  は独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロ  $C_{3-6}$  シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロ  $C_{1-6}$  シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

各  $R^1$  は独立に、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$  アルキル、置換  $C_{3-10}$  シクロアルキル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{3-4}$  シクロアルキル、CN、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-4}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{3-7}$  シクロアルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキル- $SO_2$ -、 $C_{3-4}$  シクロアルキル- $SO_2$ -および  $H_2NSO_2$ -からなる群から選択される1~6個のものであり；

存在する場合に各  $R^2$  は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびCNからなる群から選択されるものを表す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

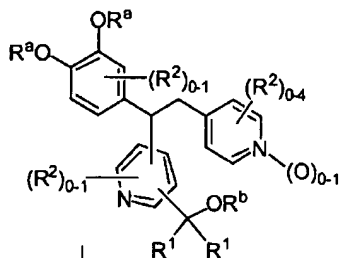
【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

【化4】



式中、

各  $R^a$  は独立に、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロ  $C_{1-6}$ アルキルおよびハロ  $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロ  $C_{1-6}$ アルキルおよびハロ  $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択されるものを表し；

各  $R^1$  は独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$ アルキル、置換  $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるものを表し；前記置換基は、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、水酸基、ハロ  $C_{1-4}$ アルキル、CN、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキル- $SO_2$ -および  $H_2NSO_2$ -からなる群から選択される1~6個のものであり；

存在する場合に各  $R^2$  は独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ  $C_{1-6}$ アルキルおよびCNからなる群から選択されるものを表す。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l. Application No.  
PCT/CA 00/00189

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D213/89 C07D213/30 C07D417/14 A61K31/44 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 710 170 A (BLOUIN MARC ET AL) 20 January 1998 (1998-01-20) claim 1	1,19-25
A	US 5 622 977 A (ALEXANDER RIKKI P ET AL) 22 April 1997 (1997-04-22) claim 1; examples 4,15	1,19-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2000

Date of mailing of the international search report

27/06/2000

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5018 Patentaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CA 00/00189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5710170 A	20-01-1998	AU 707574 B	15-07-1999
		AU 1028097 A	14-07-1997
		CA 2238875 A	26-06-1997
		WO 9722586 A	26-06-1997
		EP 0873311 A	28-10-1998
		JP 2000501742 T	15-02-2000
US 5622977 A	22-04-1997	AU 680224 B	24-07-1997
		AU 5709294 A	19-07-1994
		CA 2129039 A	07-07-1994
		CN 1092064 A	14-09-1994
		CZ 9402034 A	15-12-1994
		EP 0626939 A	07-12-1994
		FI 943856 A	22-08-1994
		WO 9414742 A	07-07-1994
		GB 2279075 A, 8	21-12-1994
		HU 70559 A	30-10-1995
		HU 9500330 A	30-10-1995
		IL 108132 A	20-06-1999
		JP 7504442 T	18-05-1995
		MX 9400175 A	29-07-1994
		NO 943091 A	21-10-1994
		NZ 258982 A	24-02-1997
		PL 304892 A	09-01-1995
		ZA 9309623 A	18-08-1994

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/02		A 6 1 P 7/02	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
11/00		11/00	
11/06		11/06	
13/10		13/10	
13/12		13/12	
17/00		17/00	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
25/00		25/00	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
27/02		27/02	
27/14		27/14	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/04		31/04	
31/10		31/10	
31/12		31/12	
35/00		35/00	
35/04		35/04	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/14		C 0 7 D 417/14	
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW ), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, L C, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, S L, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			

- (72)発明者 デュブ, ダニエル  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 デュシヤルム, イブ  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ジラール, イブ  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 フルネット, リシヤール  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ブルエン, マルク  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 リー, チュン  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ショレ, ナタリ  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 トランブル, レール  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
スーカナダ・ハイウエイ・16711
- F ターム(参考) 4C055 AA17 BA01 CA01 DA06 DA30  
4C063 AA03 BB04 CC62 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA08  
GA10 MA01 MA04 ZA01 ZA02  
ZA12 ZA15 ZA16 ZA33 ZA45  
ZA54 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89  
ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26  
ZB33 ZB35 ZC35 ZC54